

UNIVERZITA KARLOVA  
Fakulta tělesné výchovy a sportu

**Vliv pohybové intervence na průběh a aktivitu vybraných revmatických  
onemocnění**

*The effect of physical activity interventions on the course and activity of selected  
rheumatic diseases*

Disertační práce

Vedoucí dizertační práce:

**doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.**

Zpracovala:

**Mgr. Maja Špiritović**

Praha, únor 2020

Prohlašuji, že jsem závěrečnou disertační práci na téma *Vliv pohybové intervence na průběh a aktivitu vybraných revmatických onemocnění* zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne

.....

Podpis disertanta

## Evidenční list

Souhlasím se zapůjčením své disertační práce ke studijním účelům. Uživatel svým podpisem stvrzuje, že tuto disertační práci použil ke studiu a prohlašuje, že ji uvede mezi použitými prameny.

## Identifikační záznam

ŠPIRITOVÍČ, Maja. *Vliv pohybové intervence na průběh a aktivitu vybraných revmatických onemocnění*. (The effect of physical activity interventions on the course and activity of selected rheumatic diseases). Praha, 2020. 102 s., 9 příl. Disertační práce. Fakulta tělesné výchovy a sportu (katedra fyzioterapie), Univerzita Karlova, Praha. Revmatologický ústav, Praha. Školitel Tomčík, Michal.

Jméno a příjmení:

Fakulta/katedra:

Datum vypůjčení:

Podpis:

---

## **Abstrakt**

**Úvod:** Tato práce byla zaměřená na dvě vzácná revmatická onemocnění systémovou sklerodermii (SSc) a idiopatické zánětlivé myopatie (IZM).

Postižení kůže a pohybového aparátu u pacientů se SSc vede ke ztrátě funkční schopnosti jedince a invaliditě. Chronický zánět svalů, následná svalová atrofie a trvalé poškození svalů u pacientů s IZM jsou příčinou poklesu svalové síly a svalové vytrvalosti. Navíc je u obou onemocnění také přítomné postižení vnitřních orgánů, které může vést ke zhoršené funkci plic a srdce. Všechna tato postižení u obou onemocnění vedou ke snížení kvality života pacientů. Údaje o účinnosti nefarmakologické péče u SSc a IZM pacientů jsou velmi omezené a limitované heterogenitou studovaných intervencí a/nebo výsledků. Vzhledem k omezené účinnosti farmakoterapie u těchto onemocnění mohou být nefarmakologické postupy prospěšné v návratu pacienta do každodenního života a zlepšení jeho kvality.

**Cíle:** Hlavním cílem tohoto projektu bylo zhodnotit vliv pohybové intervence na průběh a aktivitu onemocnění u podstatného počtu pacientů se SSc a IZM, se snahou minimalizovat limitace dostupných studií a tím zlepšit kvalitu a spolehlivost získaných výsledků.

**Metody:** Jde o monocentrickou prospektivní nerandomizovanou kontrolovanou studii. Všichni pacienti (25 pacientů se SSc v intervenční skupině (IS), 30 pacientů se SSc v kontrolní skupině (KS) a 27 pacientů s IZM v IS a 23 pacientů s IZM v KS) splňovali klasifikační kritéria pro dané onemocnění a byli postupně a neselektivně začleněni do studie. Pacienti s IZM měli postižení kosterních svalů a pacienti se SSc měli postižení kůže (funkce) rukou a obličeje. Obě skupiny u obou onemocnění, IS a KS, obdržely na začátku programu instruktážní materiál pro domácí cvičení, a byly sledovány po dobu 12 měsíců. Avšak pouze IS podstoupila intenzivní šestiměsíční pohybovou intervenci (PI). Všichni pacienti byli hodnoceni lékařem a fyzioterapeutem zaslepeným k intervenci v měsících 0, 3, 6 a 12 a byly zaznamenány sledované parametry. Pacienti také vyplnili validované dotazníky a poskytli krev pro rutinní laboratorní analýzu a biobanku. Analýza dat byla provedená mezi skupinami a uvnitř skupiny.

**Výsledky:** Naš intervenční rehabilitační program nejen zabránil přirozenému průběhu progresivního zhoršení funkce rukou a obličeje u pacientů se SSc a očekávanému zhoršení svalové síly a svalové vytrvalosti u pacientů s IZM ale vedl k významnému

zlepšení objektivně sledovaných parametrů, které bylo klinicky významné u podstatné části pacientů. Navíc také vedl k významnému zlepšení některých subjektivně hodnocených parametrů u IS.

**Klíčová slova:** systémová sklerodermie, idiopatické zánětlivé myopatie, polymyozitida, dermatomyozitida, cvičení, rehabilitace, fyzioterapie

## **Abstract**

**Introduction:** This work focused on two rare rheumatic diseases systemic sclerosis (SSc) and idiopathic inflammatory myopathies (IIM). Skin and musculoskeletal involvement in patients with SSc leads to disability and loss of functional abilities of an individual. Chronic inflammation of the muscles, subsequent muscle atrophy and permanent muscle damage in patients with IIM are the cause of a decrease in muscle strength and endurance. Moreover, both diseases also affect internal organs and manifest often with impaired lung and heart function. All of these involvements in both diseases lead to a decrease in the quality of life of patients. The data on efficacy of non-pharmacological care in SSc and IIM are very limited due to the heterogeneity of the studied interventions and/or outcomes. However, due to limitations in pharmacological therapy, non-pharmacological interventions could help bring patients back into their everyday life and improve their quality of life.

**Objectives:** The main objective of this project was to evaluate the impact of physical intervention on disease course and activity in a substantial number of SSc and IIM patients, with the aim of minimizing the limitations of available studies, thereby improving the quality and reliability of the obtained results.

**Methods:** This is a monocentric prospective non-randomized controlled study. All patients (25 SSc patients in the intervention group (IG), 30 SSc patients in the control group (CG) and 27 IIM patients in the IG and 23 IIM patients in CG) fulfilled the criteria for the particular disease and were consecutively and non-selectively included into the program. Patients with IIM had muscle involvement, and patients with SSc had an involved skin (impaired function) of the hands and face. Both groups in both diseases, IG and CG were given an instructional material for home exercise at the beginning of the program and were followed for 12 months. However, only IG

underwent intensive physical intervention (PI) for six months. All patients were evaluated by a physician and physiotherapist blinded to intervention at months 0, 3, 6 and 12, and the observed parameters were recorded. Patients also completed validated questionnaires and provided blood for routine laboratory analysis and biobanking. Data analysis was performed between groups and within the group.

**Results:** Our program not only prevented the natural progression of hand and face involvement in patients with SSc and the expected worsening of muscle strength and endurance in IIM patients, but resulted in a significant improvement in the objectively observed parameters which was clinically significant in a substantial proportion of patients. Moreover, it also led to a significant improvement in some subjectively assessed parameters in the IG.

**Keywords:** systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, polymyositis, dermatomyositis, exercise, rehabilitation, physiotherapy

# Obsah

1. Úvod.....	14
2. Stručná teoretická východiska a současný stav poznání .....	16
2. 1 Systémová sklerodermie .....	16
2. 1. 1 Úvod.....	16
2. 1. 2 Klinický obraz .....	16
2. 1. 3 Diagnostika .....	19
2. 1. 4 Léčba .....	20
2. 1. 5 Nefarmakologická péče u SSc a její současný stav poznání .....	21
2. 2 Idiopatické zánětlivé myopatie.....	27
2. 2. 1 Úvod.....	27
2. 2. 2 Klinický obraz .....	28
2. 2. 3 Diagnostika.....	30
2. 2. 4 Léčba .....	32
2. 2. 5 Nefarmakologická péče u IZM a její současný stav poznání .....	33
3. Stanovené cíle a hypotézy disertační práce .....	41
3. 1 Cíl .....	41
3. 2 Hypotézy .....	41
4. Metodika .....	42
4. 1 Typ výzkumu.....	42
4. 2 Kvótní výběr.....	42
4. 3 Popis výzkumného souboru a návrh studie .....	43
4. 4 Pohybová intervence (PI).....	44
4. 4. 1 Skladba jednotky pohybové intervence.....	45
4. 5 Získávání měřených hodnot (výzkumné metody) .....	49
4. 5. 1 Zhodnocení míry postižení a disability u pacientů se SSc .....	49
4. 5. 2 Zhodnocení míry postižení a disability u pacientů s IZM.....	51

4. 6 Odběr periferní krve a analýza biochemická, hematologická a biomarkerů aktivity nemoci.....	53
4. 7 Zpracování a analýza dat.....	53
5. Výsledky .....	55
5. 1 Systémová sklerodermie – výsledky .....	55
5. 2 Idiopatické zánětlivé myopatie – výsledky .....	65
6. Diskuse.....	73
7. Závěr .....	85
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	88
SEZNAM PUBLIKACÍ DISERTANTA.....	96
Poděkování.....	100
Seznam příloh.....	102



## SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

<b>ΔFTP</b>	delta Finger to Palm
<b>1RM</b>	maximální síla – jednorázové maximum
<b>A</b>	artritida
<b>ACA</b>	anticentromerové protilátky
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ACR20</b>	American College of Rheumatology response criteria 20
<b>ADL</b>	všední denní činnosti (activities of daily living)
<b>ALAT/</b>	
<b>ALT</b>	alaninaminotransferáza
<b>ANA</b>	antinukleární protilátky
<b>ANOVA</b>	analýza rozptylu (analysis of variance)
<b>ASAT/</b>	
<b>AST</b>	aspartátaminotransferáza
<b>AZA</b>	azathioprin
<b>BDI-II</b>	Beck's Depression Inventory-II
<b>BFR</b>	omezení průtoku krve (blood flow restriction)
<b>Borg CR-10</b>	obecná metoda měření většiny druhů vjemů a zážitků, včetně bolesti a také vnímané námahy dle Borga
<b>Ca</b>	podkožní kalcifikace
<b>CADM</b>	amyopatická dermatomyozitida (clinically amyopathic dermatomyositis)
<b>CADM-140</b>	protilátky proti MDA5 (antigen associated with melanoma differentiation)
<b>CAM</b>	myozitida asociovaná s nádory (cancer associated myositis)
<b>CG</b>	control group
<b>CK</b>	kreatinkináza
<b>CoA</b>	koenzym A
<b>Cp</b>	krční páteř
<b>CRP</b>	C-reaktivní protein

<b>CSA</b>	cyklosporin A
<b>csDMARDs</b>	konvenční syntetické chorobu modifikující léky (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug)
<b>CXCL4</b>	CXC chemokine ligand 4
<b>CYC</b>	cyklofosfamid
<b>dcSSc</b>	kožně difúzní forma SSc
<b>DJ</b>	dysmotilita jícnu
<b>DM</b>	dermatomyozitida
<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina
<b>DS</b>	dermoskleróza
<b>DU</b>	digitální ulcerace
<b>ECM/BCM</b>	poměr mimobuněčné a vnitrobuněčné hmoty (extracellular mass to body cell mass ratio)
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>EMG</b>	elektromyografie
<b>EN-4</b>	buněčně specifický marker endotelových buněk
<b>ESSG</b>	European Scleroderma Study Group
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FI-2</b>	Functional index-2
<b>FIS</b>	Fatigue Impact Scale
<b>FSS</b>	Fatigue Severity Scale
<b>FTP</b>	Finger to Palm
<b>FW</b>	Fahræus Westergren (rychlost sedimentace erytrocytů)
<b>GK</b>	glukokortikoidy v nízké dávce
<b>H1-5</b>	hypotéza 1-5
<b>HAMIS</b>	Hand and Mobility in Scleroderma
<b>HAP</b>	Human Activity Profile
<b>HAP-AAS</b>	Human Activity Profile adjusted activity score
<b>HAQ-DI</b>	Health Assessment Questionnaire Disability Index
<b>HKK</b>	horní končetiny

<b>HLA</b>	lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigens)
<b>HQ</b>	hydroxychlorochin
<b>HSP90</b>	heat shock protein 90
<b>HSSp</b>	hluboký stabilizační systém páteře
<b>CHFS</b>	Cochin Hand Function Scale
<b>IBM</b>	myozitida s inkluzivními tělísky (inclusion body myositis)
<b>IG</b>	intervention group
<b>IIM</b>	idiopathic inflammatory myopathies
<b>ILD</b>	intersticiální plicní postižení (interstitial lung disease)
<b>IMACS</b>	International Myositis Assessment & Clinical Studies Group
<b>IMNM</b>	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (immune mediated necrotising myopathy)
<b>IQR</b>	mezikvartilové rozpětí (interquartile range)
<b>IS</b>	intervenční skupina
<b>IVIg</b>	intravenózní imunoglobuliny
<b>IZM</b>	idiopatické zánětlivé myopatie
<b>JDM</b>	juvenilní dermatomyozitída
<b>Jo-1</b>	protilátky proti histidyl-tRNA syntetáze
<b>JPM</b>	juvenilní polymyozitida
<b>KE</b>	kožní exantém
<b>KS</b>	kontrolní skupina
<b>Ku</b>	protilátky proti Ku (nukleární podjednotka DNA-protein kinázy)
<b>lcSSc</b>	kožně limitovaná forma SSc
<b>LD/LDH</b>	laktátdehydrogenáza
<b>LEF</b>	leflunomid
<b>LSD</b>	Fisher's Least Significant Difference
<b>LTV</b>	léčebná tělesná výchova
<b>MAF</b>	Multidimensional Assessment of Fatigue
<b>MCP</b>	metakarpofalangeální skloubení
<b>MDI</b>	Myositis Damage Index

<b>MHISS</b>	Mouth Handicap in Systemic Sclerosis
<b>Mi-2</b>	protilátky proti jaderní helikáze 218/240 kDa
<b>miRNA</b>	microRNA
<b>MITAX</b>	Myositis Intention to Treat Index
<b>MMF</b>	mykofenolát mofetil
<b>MMT</b>	manual muscle testing
<b>MMT-8</b>	Manual Muscle Testing-8 (manuální svalový test osmi svalových skupin)
<b>mRNA</b>	messengerová RNA
<b>mRSS</b>	modifikované Rodnanovo kožní skóre
<b>MSTN</b>	myostatin
<b>MTX</b>	metotrexát
<b>MYOACT</b>	Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale
<b>NK</b>	NK buňka (natural killer cell)
<b>p140</b>	protilátky proti NXP2 (nuclear matrix protein)
<b>p155-140</b>	protilátky proti TIF1 (transcription factor-1)
<b>PAH</b>	plicní arteriální hypertenze
<b>PCr NTP</b>	fosfokreatin / $\beta$ -nukleosid trifosfát
<b>PI</b>	pohybová intervence
<b>PIP</b>	proximální interfalangeální skloubení
<b>PIR</b>	postizometrická relaxace
<b>PL</b>	postižení ledvin
<b>PM</b>	polymyozitida
<b>PM-Scl</b>	protilátky proti Pm-Scl (anti-core complex 11-16 proteins)
<b>PNF</b>	proprioceptivní neuromuskulární facilitace
<b>PS</b>	postižení srdce
<b>RAF</b>	Raynaudův fenomén
<b>RCT</b>	randomizovaná kontrolovaná studie
<b>RM</b>	ruce mechanika
<b>RNA</b>	ribonukleová kyselina

<b>Ro</b>	protilátky proti Ro (52 / 60kDa, cytoplasmická RNA a asociované peptidy)
<b>RPE</b>	hodnocení vnímání vyčerpání (Rating of Perceived Exertion)
<b>RTX</b>	rituximab
<b>S100A4</b>	S100 calcium-binding protein A4
<b>SAE</b>	protilátky proti SUMO1 (small ubiquitin-like activating enzyme)
<b>SAS</b>	sulfasalazin
<b>Sci70</b>	protilátky proti DNA-topoizomeráze I
<b>SEM</b>	střední chyba průměru (standard error of the mean)
<b>SF-36</b>	Medical Outcomes Short Form-36
<b>SFmax</b>	maximální srdeční frekvence
<b>SGOT</b>	aspartátaminotransferáza
<b>SGPT</b>	alaninaminotransferáza
<b>sHAQ</b>	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
<b>snRNP</b>	protilátky proti malým nukleárním ribonukleoproteinům
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SRP</b>	protilátky proti SRP (signal recognition particles)
<b>SS</b>	svalová slabost
<b>SSc</b>	systémová sklerodermie (systemic sclerosis)
<b>TAC</b>	takrolimus
<b>TMK</b>	temporomandibulární kloub
<b>VAS</b>	vizuální analogová škála
<b>VO2max</b>	hodnota maximálního objemu kyslíku

## 1. Úvod

Pohybová intervence (PI), která je součástí nefarmakologické terapie, má klíčovou roli v léčbě většiny revmatických onemocnění, avšak její vliv nebyl u některých z nich dostatečně zkoumán. Tato práce je zaměřená na skupinu dvou vzácných, revmatických, chronických, systémových onemocnění pojiva, **systémovou sklerodermii (SSc) a idiopatické zánětlivé myopatie (IZM)**. Obě nemoci postihují zejména muskuloskeletální systém a viscerální orgány s dopadem na kvalitu života.

Problematika SSc a IZM se v posledních letech dostala do popředí zájmu odborné veřejnosti a přežívání pacientů se SSc a IZM se v posledních letech stále zlepšuje, hlavně díky lepší léčbě orgánových a svalových manifestací a komplikací. Ovšem tato onemocnění pořád zůstávají nevyléčitelná, protože univerzální účinný lék neexistuje. Na druhou stranu nefarmakologická terapie, podle naší zkušenosti a zkušeností z dostupné odborné literatury, která je zaměřena na muskuloskeletální systém u obou onemocnění a postiženou kůži u SSc, může být užitečná ke snížení disability a zlepšení kvality života a zároveň přispět ke snížení zatížení organismu nemocí. Limitací většiny z nevelkého počtu dosavadních prací zaměřených na pohybovou intervenci respektive nefarmakologickou léčbu u pacientů se SSc a IZM je nízký počet pacientů, absence kontrolní skupiny nebo sledování (follow up) a krátké období intervence ( $\leq 12$  týdnů) (TOMČÍK, 2014a; ŠPIRITOVIC et al., 2018; ŠPIRITOVIC et al., 2019).

Cílem naší prospektivní nerandomizované kontrolované studie bylo zhodnotit vliv dlouhodobé (24 týdnů pohybové intervence, 24 týdnů sledování), pravidelné, intenzitou přizpůsobené pohybové intervence (PI) na průběh onemocnění, funkci, disability, kvalitu života u významného počtu pacientů se SSc a IZM, použitím validizovaných škál (dotazníků) a standardizovaných testů s prokázanou senzitivitou na změnu.

Přínos této studie vychází ze snahy minimalizovat limitace dostupných studií:

- a) dostatečný počet probandů v jednotlivých skupinách;
- b) kontrolní skupina;
- c) dostatečně dlouhá doba PI (24 týdnů);
- d) kontrolní sledování 24 týdnů od ukončení PI (tj. týden 48);
- e) nezávislé měření standardizovaných testů kvalifikovaným fyzioterapeutem zaslepeným k intervenci;

- f) personalizovaný přístup – individuálně přizpůsobená intenzita PI celkovému stavu konkrétního pacienta.

Dalším přínosem této studie je i začlenění analýzy nových, dosud nezkoumaných parametrů, u kterých předpokládáme, že mohou pomoci objasnit mechanismy zlepšení celkového stavu na základě PI, jako je vztah mezi PI a stabilitou či tělesným složením a vztah PI k aktivitě nemoci měřené pomocí ověřených či potenciálních markerů aktivity nemoci z periferní krve. Tyto nové analýzy však vzhledem k omezenému rozsahu nejsou obsahem této disertační práce a jsou zakomponované v připravovaných publikacích.

Dalším přínosem této studie je zařazení nových dosud nezkoumaných postupů pohybové intervence: u IZM – ADL trénink (Activities of Daily Living, všední denní činnosti), u SSc – postizometrická relaxace (PIR) s následným protažením svalů obličejových a mobilizace/manipulace temporomandibulárního kloubu (TMK).

Disertační práce se zabývá nejen samotným vzácným raritním onemocněním, ale především prokázaným, ale limitovaným významem pohybových aktivit, respektive nefarmakologické terapie (současný stav poznání a vzhledem k doporučenému rozsahu pro disertační práci stručná rešerše dosud publikovaných studií), která jako součást komplexní léčby může pozitivně ovlivnit průběh těchto nemocí a napomoci tak zkvalitnění života pacientů a přispět k plnohodnotnému začlenění se do společnosti.

Téma jsem si vybrala ze dvou důvodů: možnost nabídnout pacientům více v léčbě i po této stránce a přitom se nebát jako fyzioterapeut zasáhnout a neublížit; dále také pro výrazný nedostatek publikovaných odborných prací na toto téma v české i zahraniční literatuře.

## **2. Stručná teoretická východiska a současný stav poznání**

### **2. 1 Systémová sklerodermie**

#### **2. 1. 1 Úvod**

Systémová sklerodermie (SSc) je vzácné (prevalence 3-24/100 tis. – incidence 2,3-22/1 mil. za rok, vyšší v Severní Americe a Austrálii ve srovnání s Evropou a Japonskem), chronické systémové a potenciálně závažné (10 let přežívá 70 % pacientů) onemocnění pojiva nejasné etiologie. Vyskytuje se častěji u rodin se SSc (1,6 %) než u obecné populace (0,024 %), což naznačuje důležitou roli dědičnosti, avšak pravděpodobnost vývoje onemocnění u potomků pacientů je <1 %. Začíná obvykle ve středním věku a postihuje častěji ženy než muže (3 : 1) (GABRIELLI et al., 2009; RANQUE & MOUTHON, 2010; CHIFFLOT et al., 2008; ALLANORE et al., 2009; ARNETT et al., 2001; VARGA et al., 2017). V patogenezi tohoto onemocnění se uplatňují tři navzájem prolínající se patologické procesy: poškození endotelu a obliterující vaskulopatie, zánět a porucha imunity (autoimunita) a progresivní fibróza. Dodnes ale zůstávají mnohé mechanismy zapojené do patogeneze SSc neobjasněny a stále více důkazů poukazuje na úzkou souvislost mezi faktory životního prostředí a patogenezi SSc. Tyto poznatky vedou odborníky k názoru, že se jedná o komplexní patologický proces vzájemné interakce životního prostředí a genetických faktorů, který odpovídá regulačnímu epigenetickému mechanismu, jehož spouštěč je neznámý (GABRIELLI et al., 2009; ALLANORE et al., 2009; VARGA et al., 2017; BARSOTTI et al., 2016; MANETTI & MATUCCI-CERINIC, 2015).

#### **2. 1. 2 Klinický obraz**

SSc je velice heterogenní a polymorfní onemocnění. Nicméně jeho základní rozdělení zůstává do dvou hlavních podskupin podle rozsahu postižení kůže: difúzní forma SSc (dcSSc – přibližně 35 % pacientů) a častější limitovaná forma SSc (lcSSc – přibližně 60 % pacientů). Klinickým projevům dominuje Raynaudův fenomén (obr. 1 – postižení cév charakterizované epizodickými barevnými změnami aker, 95 % pacientů) a fibróza tkáně, zejména kůže a vnitřních orgánů – nejčastěji plíce, gastrointestinální trakt, ledviny a srdce. Kožní postižení je nejtypičtější projev SSc, u kterého dochází na počátku nemoci k difúzním edematózním změnám na periférii těla (obr. 2) a následně zejména k ztuhnutí (např. na rukách sklerodaktylie obr. 3), ztlustění a v závěrečné fázi



i mírné atrofii kůže. Často jsou přítomné digitální ulcerace (DU – obr. 4), méně častěji nekrózy (obr. 5) z důvodu ischemie. Obličej nabývá maskovitý vzhled (obr. 6) a charakteristické je radiální rýhování kolem úst (obr. 7). Postižení pohybového aparátu, zejména omezení hybnosti kloubů v důsledku fibrózy kůže a periartikulárních struktur, postižení funkce svalů v důsledku zánětu a postižení periferní mikrocirkulace způsobuje ranní ztuhlost, artralgie, myalgie, svalovou slabost, třecí šelesty šlachových pouzder a akroosteolýzu (GABRIELLI et al., 2009; VARGA et al., 2017; BARSOTTI et al., 2016; KRIEG & TAKEHARA, 2006; AVOUAC et al., 2016; VARGA & ABRAHAM, 2007; DENTON & KHANNA, 2017; MOUTSOPOULOS et al., 2018; AL-TUBAIKH, 2010; HINCHCLIFF & VARGA, 2008; TOMČÍK, 2014a; TOMČÍK, 2014b). Pacienti s lcSSc (obr. 8) jsou charakterizováni kožním postižením distálních částí končetin, obličeje a dekoltu, pozvolnějším a mírnějším nástupem orgánového postižení a mají celkově lepší prognózu, i když je zde vyšší riziko vzniku plicní arteriální hypertenze (PAH) v důsledku vaskulopatie. DcSSc (obr. 9) je spojena s postižením kůže i v proximálních částech těla (ramena, trup a/nebo stehna), rychlejším a závažnějším nástupem orgánového postižení, zejména intersticiální plicní postižení (ILD), postižení srdce, trávicího traktu a ledvin a celkově má horší prognózu. Přibližně 35-50 % pacientů se SSc má plicní fibrózu a více než 20 % pacientů má PAH (MOUTSOPOULOS et al., 2018; HINCHCLIFF & VARGA, 2008; LEROY & MEDSGER, 2001; MATUCCICERINIC et al., 2013; WALKER et al., 2007; STEEN et al., 2008; HASSOUN, 2011; IMBODEN et al., 2013). Mimo postižení plic patří k dalším častým orgánovým manifestacím i postižení trávicího traktu zejména v podobě poruchy motility jícnu, antrální vaskulární ektazie, malabsorpce, malnutrice a fekální inkontinence anebo již dnes méně časté postižení ledvin v podobě renální krize s maligní hypertenzí. K postižení srdce dochází většinou sekundárně v důsledku PAH. K méně častým, avšak omezujícím manifestacím patří i postižení nervů, slinných žláz a pohlavních orgánů (GABRIELLI et al., 2009; VARGA & ABRAHAM, 2007; MOUTSOPOULOS et al., 2018; GYGER & BARON, 2012; SABIR et al., 2013; PARKS et al., 2014; TOMČÍK, 2014a; TOMČÍK, 2014b).



**Obr. 1. Raynaudův fenomén**



**Obr. 2. Edematózní změny na rukách**



**Obr. 3. Sklerodaktylie**



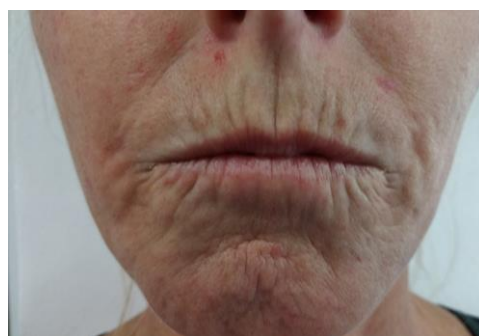
**Obr. 4. Digitální ulcerace**



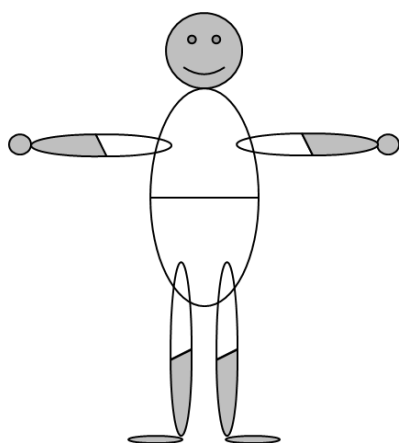
**Obr. 5. Nekróza tkáně**



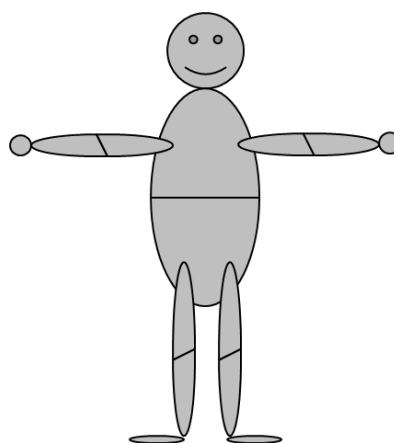
**Obr. 6. Maskovitá tvář**



**Obr. 7. Radiální rýhy kolem úst**



**Obr. 8. Distribuce kožního postižení  
u lcSSc**



**Obr. 9. Distribuce kožního postižení  
u dcSSc**

### **2. 1. 3 Diagnostika**

Na základě klinického obrazu, průkazu specifických autoprotilátek a typických nálezů cévních a orgánových postižení stanovujeme diagnózu SSc (PAVELKA, 2012). V roce 2013 vydal panel odborníků ACR (American College of Rheumatology) a EULAR (European League Against Rheumatism) nová klasifikační kritéria s větší senzitivitou a specificitou (tabulka 1). Jedinci s celkovým skóre devět bodů a více splňují kritéria pro definitivní SSc (KHANNA et al., 2013).

**Tabulka 1.** Klasifikační kritéria pro SSc podle ACR/EULAR 2013 (KHANNA et al., 2013)

Kritérium	Manifestace	Skóre
Ztlustění kůže prstů obou rukou přesahující proximálně přes MCP klouby (postačující kritérium).		9
Ztlustění kůže prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se jen jedno – vyšší skóre).	difuzní prosáknutí prstů	2
	sklerodaktylie (distálně od MCP ale proximálně od PIP)	4
Léze na špičkách prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se jen jedno – vyšší skóre).	ulcerace na špičkách prstů	2
	jamkovité jizvičky na špičkách prstů	3
Teleangiektázie.		2
Abnormální nález na kapilárách nehtových valů.		2
Plicní arteriální hypertenze a/nebo intersticiální plicní proces (maximální skóre = 2).		2
Raynaudův fenomén.		3
Autoprotilátky typické pro SSc (maximální skóre = 3): anticentromerové (ACA) proti DNA topoizomeráze I (anti-Scl-70) proti RNA polymeráze III.		3

**Zkratky:** ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; MCP, metakarpofalangeální skloubení; PIP, proximální interfalangeální skloubení; ACA, anticentromerové protilátky; anti-Scl-70, antitopoizomeráza I; DNA, deoxyribonukleová kyselina; RNA, ribonukleová kyselina.

Tato klasifikační kritéria nelze aplikovat pro syndromy podobné SSc a ztlustění kůže vynechávající prsty rukou nelze hodnotit jako SSc.

## 2. 1. 4 Léčba

I když se kvalita života a přežívání pacientů se SSc v posledních letech stále zlepšuje, hlavně díky lepší léčbě orgánových manifestací a komplikací, SSc pořád zůstává nevyléčitelnou nemocí a univerzální účinný lék neexistuje. Používá se orgánově specifická, symptomatická léčba, zejména vazodilatační preparáty (blokátory kalciových kanálů, inhibitory fosfodiesterázy 5, antagonisté endotelinových receptorů, analoga prostacyklinu), konvenční syntetické choroby modifikující preparáty (csDMARDs) jako metotrexát, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, azathioprin, pouze

v indikovaných případech glukokortikoidy (ideálně v co nejmenších dávkách a nejkratší možnou dobu) a z modernějších pak biologické monoklonální protilátky proti B-lymfocytům (rituximab) případně proti interleukinu 6 (tocilizumab), inhibitor několika tyrozinkináz nintedanib nebo autologní transplantace kostní dřeně. Zatímco viscerální postižení je zodpovědné za zvýšenou úmrtnost, postižení pohybového aparátu (artralgie/artritidy, flekční kontraktury, drápovité deformity rukou, svalová slabost) a kůže (tuhnutí a ztlustění kůže) představují významnou zátěž pro pacienta co do snížení funkčnosti, kvality života a schopnosti vykonávat práci nebo běžné denní aktivity (GABRIELLI et al., 2009; TOMČÍK, 2014a; TOMČÍK, 2014b; ŠPIRITOVÍČ et al., 2018).

### **2. 1. 5 Nefarmakologická péče u SSc a její současný stav poznání**

Podstatná část této části disertační práce – tj. současného stavu poznání v oblasti nefarmakologické péče u SSc, vychází z mého vlastního přehledového článku zabírajícího se stejnou problematikou (ŠPIRITOVÍČ et al., 2018).

Vzhledem k limitované účinnosti symptomatické terapie kožního a muskuloskeletálního postižení se zde nabízí prostor pro nefarmakologické postupy zahrnující rehabilitační intervenci a edukaci. Nefarmakologická péče o pacienty se SSc zaměřená převážně na muskuloskeletální systém a kůži může vést ke snížení disability, zlepšení kvality života, snížení zatížení organismu nemocí a zároveň podpořit schopnost pacientů vyrovnat se se svým onemocněním (GABRIELLI et al., 2009).

Mezi dosud zkoumané postupy nefarmakologické léčby patří především běžně užívané metody jako např. parafínové zábaly, manuální lymfodrenáž, protahovací cvičení rukou a obličeje, masáž, mobilizace kloubů, specifická cvičení podporující rozsah pohybu v kloubech, aerobní cvičení, „self-management“ programy a další. Naše postupy a obsah cvičební jednotky byly zaměřeny převážně na funkci rukou a obličeje, a proto existující studie orientující se na aerobní trénink, cvičení zaměřená na dolní končetiny, účinek dlahování horních končetin, „self-management“ programy, též účinek fyzikální terapie u pacientů se SSc přesahují rámec této disertační práce a nebudou zde zmíněné.

Následující odstavce poskytují stručný přehled evidence účinnosti vybraných nefarmakologických postupů používaných v komplexní léčbě SSc, které jsou rozdělené

podle charakteru použité intervence a vztahují se k obsahu cvičební jednotky, kterou jsme použili v našem výzkumném projektu u pacientů se SSc.

#### *Použití parafínu*

Parafín tuhne při teplotě 52-62 °C a přitom odevzdává skupenské teplo. Pro využití daného tepla se parafín nanáší na tělo v tekutém stavu a nechává se v průběhu aplikace ztuhnout (CAPKO, 1998).

Tři randomizované kontrolované studie (RCT) zkoumaly vliv parafínu u pacientů se SSc. Sandqvist a kol. (SANDQVIST et al., 2004) ve své RCT u 17 pacientů se SSc hodnotili rozdíl efektu terapie parafínem v kombinaci s léčebnou tělesnou výchovou (LTV) na jedné náhodně vybrané ruce a samotné LTV na ruce druhé, denně po dobu jednoho měsíce. Demonstrovali výrazné zlepšení flexe a extenze prstů, abdukce palce, plantární flexe, pružnosti kůže a vnímání tuhosti kůže ve srovnání s výchozími hodnotami. Dále, výrazně zlepšení v ruce ošetřené parafínem v kombinaci s LTV než v ruce ošetřené pouze LTV pokud jde o extenzi prstů, vnímanou ztuhlost a elasticitu kůže. Pils a kol. (PILS et al., 1991) v další RCT u 16 pacientů se SSc hodnotili účinek série 12 terapií parafínovými zábaly. Pozorovali zmírnění tuhosti kůže u všech pacientů, nicméně po dalších třech měsících nebyl mezi intervenční a kontrolní skupinou zjištěn žádný významný rozdíl. Gregory a kol. (GREGORY et al., 2019) v novější RCT zkoumali vliv parafínu po devítitýdenním a 18týdenním sledování u 36 (34) respondentů rozdělených do dvou skupin, intervenční a kontrolní. Zjistili, že přidání parafínu k standardní péči s každodenním cvičením na ruce nepřináší aditivní příznivý účinek. V starší kontrolované klinické studii z roku 1983 Askew a kol. (ASKEW et al., 1983) zkoumali u 10 pacientů se SSc účinnost jednou provedené intervence zahrnující mimo parafínu i masáž a cvičení k udržení kloubního rozsahu zápěstí a ruky. Po ukončení bylo patrné statisticky významné zlepšení kloubního rozsahu, pružnosti kůže a celkové funkce rukou oproti pacientům bez terapie. Dále v sérii tří případových studií respondenti po aplikaci parafínových zábalů aktivně cvičili pětkrát týdně po dobu osmi týdnů. U všech účastníků bylo popsáno klinicky významné zlepšení v měřených parametrech hodnotících funkci ruky a schopnost provádět běžné aktivity (MANCUSO & POOLE, 2009).

Z výše uvedeného lze usoudit, že terapie pacientů se SSc pomocí parafínových zábalů má převážně krátkodobou úspěšnost a byla většinou zkoumaná v kombinaci s cvičením. V jedné RCT byla terapie parafínovým záballem sledovaná delší dobu, ale bez

významného efektu. Otázkou zůstává, jaký účinek má parafín po delší době působení a v jaké fázi postižení je parafín vhodný či naopak nevhodný. Zásadní roli má také teplota parafínu, a zda je aplikován přímo na kůži nebo přes určitý materiál. Zároveň je třeba upřesnit vliv parafínu na trofické defekty a ulcerace vzniklé při SSc. Naše vlastní zkušenosti poukazují spíše na nevhodnost parafinových zábalů u pacientů se SSc s digitálními ulceracemi (ať už aktivními nebo hojícími se), nebo jinými typy defektů kůže (fisury, paronychia, retrakční defekty, ulcerace při kalcifikacích atd.) a důležitost aktivního pátrání po těchto typech poškození kůže před zvažovanou aplikací parafínu.

#### *Intervence zaměřená na orofaciální oblast*

U pacientů se SSc se v důsledku ztlustění kůže a atrofie svalů orofaciální oblasti ztrácí mimika a obličej nabývá vzhledu masky. Většinou tuhost kůže omezuje mechanické otevření úst (tzv. mikrostomie), což spolu s dalšími příznaky jako suchost v ústech může vést k problematické ústní hygieně a potížím s příjmem potravy. Intervence zaměřené na orofaciální oblast u pacientů se SSc byly zkoumány v několika studiích.

Yuen a kol. (YUEN et al., 2012) ve své RCT zkoumali účinek domácího orofaciálního cvičebního programu ke zvětšení ústního otvoru (apertury) u dospělých se SSc. Intervenční skupina podstoupila mnohostrannou péči týkající se dentální a orální hygieny. Kontrolní skupina absolvovala obvyklou zubní péči. Výsledky ukázaly statisticky významné zvětšení orální apertury u pacientů v intervenční skupině po třech měsících, nikoliv však po šesti měsících hodnocení. Tyto výsledky však mohly být zkreslené špatnou spoluprací účastníků, kdy předepsaný program dodrželo pouze 49 % probandů. Další RCT (MADDALI-BONGI et al., 2011) u 20 pacientů se SSc hodnotila účinnost rehabilitačního programu založeného na kombinaci Kabátovy techniky, masáže a kinezioterapie speciálně koncipované pro obličej spolu s domácím cvičebním programem po obdob devíti týdnů. Kontrolní skupina 20 pacientů absolvovala pouze domácí cvičební program. Na konci terapie došlo u obou skupin ke zlepšení ústní apertury, nicméně v období sledování přetrvávalo zlepšení jen u intervenční skupiny. Poole a kol. (POOLE et al., 2010) ve své observační studii u 17 pacientů se SSc sledovali účinnost orální hygieny v programu se strukturovanou ústní hygienou a cvičením pro obličej a ruce. Na konci šestiměsíční intervence došlo k výraznému zlepšení ústní hygieny, významnému poklesu zubního kazu a snížení výskytu krvácení dásní. Při hodnocení funkce horní končetiny a ústních parametrů byla pozorovaná významná asociace mezi obratností ruky a počtem zubních kazů. Na konci 18týdenního

intervenčního období zaměřeného na zvětšení ústního otvoru u další observační studie (PIZZO et al., 2003) udávalo deset pacientů s těžkou SSc a mikrostomií (maximální otevření úst  $\leq 30$  mm) zmírnění obtíží s příjmem potravy, mluvením, ústní hygienou a menší potíže s vložením svých vlastních zubních protéz.

Další dvě RCT zjišťovaly účinek speciálního rehabilitačního programu na oblast rukou a úst. Obě studie prokázaly bezpečnost při použití speciálního terapeutického programu (BONGI et al., 2009a; BONGI et al., 2009b). O těchto studiích bude pojednáno níže.

Na tomto místě je třeba zmínit také práci (ALANTAR et al., 2011), která může být užitečná pro zubní lékaře při ošetření pacientů se SSc. Tato práce vychází z rešerše odborné literatury a shromažďuje názory odborníků pro návrh preventivních a léčebných ošetření dutiny ústní a zubního postižení u pacientů se SSc. Prevence ústních a zubních komplikací je hlavním problémem u pacientů se SSc. Stomatologické ošetření a léčba by měla být prováděna se zřetelem na omezení vyplývající z patologických změn ústního otvoru, závažnosti onemocnění a právě probíhajících léčebných procedur.

Závěry zmíněných studií demonstrují pozitivní vliv orofaciální intervence na ústní hygienu ve srovnání s obvyklou péčí, avšak limitací studií je malý počet probandů, krátké období sledování, různorodost intervencí a různé kombinace s další terapií.

#### *Komplexní fyzioterapeutické programy u pacientů se SSc*

Ve dvou RCT z roku 2009 byl zkoumán účinek speciálního rehabilitačního programu týkajícího se oblasti rukou a obličeje (BONGI et al., 2009a; BONGI et al., 2009b). Cílem první studie bylo vyhodnotit účinnost intervenčního rehabilitačního programu založeného na kombinaci masáže a manipulace kloubů dle McMennela speciálně koncipované pro ruce pacientů se SSc. Dvacet pacientů v intervenční skupině podstoupilo devítitýdenní rehabilitační program (dvakrát týdně po dobu 1 hodiny) spolu s domácím cvičebním programem. Zbýlých 20 pacientů bylo zařazeno pouze do domácího cvičebního programu jako kontrolní skupina. V intervenční skupině došlo ve všech sledovaných parametrech k výraznému zlepšení, kdežto v kontrolní skupině se podařilo domácím cvičebním programem zlepšit pouze sevření ruky v pěst bezprostředně po provedení cvičení (BONGI et al., 2009a). Cílem druhé studie bylo zhodnotit účinnost specifického a komplexního rehabilitačního programu pro pacienty se SSc. Na postižení rukou byla použita kombinace masáže a manipulace dle McMennella, a manuální lymfatická drenáž horních končetin v edematózním stadiu



nemoci; na postižení obličeje byla použita kombinace PNF (proprioceptivní neuromuskulární facilitace) technik, masáže a kinezioterapie; celkový rehabilitační program zahrnoval hydrokinezioterapii nebo jen LTV bez použití vody pro pacienty s DU a dechová cvičení. Intervenční skupina (deset pacientů) podstoupila specifický rehabilitační program jednou nebo dvakrát týdně v horizontu devíti týdnů. Kontrolní skupina podstoupila pouze edukační sezení, ve kterém poskytl odborník základní informace pacientům se SSc. Na konci terapie došlo v intervenční skupině ke zlepšení ve všech měřených parametrech. V období po intervenci došlo k částečnému zhoršení v dosažené funkci a mobilitě úst stejně tak i celkového zdravotního stavu, nicméně zůstala zachována mobilita a funkce rukou. V kontrolní skupině nebyly pozorovány žádné změny (BONGI et al., 2009b). Dále, Antonioli a kol. (ANTONIOLI et al., 2009) ve své kontrolované klinické studii hodnotili účinek speciálního individuálního rehabilitačního programu skládajícího se z rozcvičení, relaxačního cvičení, tréninku motorických funkcí, bráničního dýchání, cvičení na vykašlávání, chůze na běžícím pásu, volné chůze, strečinkového cvičení prstů a denní půlhodinové ergoterapie trvající dva týdny (celkem deset sezení). U 13 z 16 pacientů v intervenční skupině s kloubními obtížemi byla rovněž předepsána fyzikální terapie. V období, kdy neprobíhala intervence pod odborným dohledem, byl indikován domácí cvičební program. Kontrolní skupina (17 pacientů) nepodstoupila žádnou rehabilitaci. Na konci čtyřměsíčního pozorování došlo u významného počtu pacientů v intervenční skupině ke zlepšení subjektivního vnímání kvality života, lepší toleranci zátěže a lepší pohyblivosti ruky. Další RCT z roku 2011 (SCHOUFFOER et al., 2011) porovnávala efektivitu 12týdenního multidisciplinárního pečovatelského programu (jednou týdně individuální terapie – cvičení pro ruce a ústa, skupinové cvičení, skupinová edukace a domácí cvičební program na dalších šest dní v týdnu) s obvyklou ambulantní péčí u pacientů se SSc. Výsledky ukázaly, že multidisciplinární pečovatelský program byl účinnější než běžná ambulantní péče. Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno v oblasti síly stisku, otevření úst, chůze a kvality života u intervenční skupiny po 12 týdnech, u ostatních měřených parametrů výsledky nebyly významné. Po 24 týdnech sledování se udrželo zlepšení pouze v síle stisku. Novější multicentrická a dosud největší RCT (RANNOU et al., 2017) porovnávala efekt rehabilitační péče oproti běžné péči u pacientů se SSc. V intervenční skupině podstoupilo 110 pacientů třikrát týdně intervenční program pod vedením fyzioterapeuta trvající čtyři týdny, a poté proběhla edukace k provádění domácího cvičebního programu jednou denně po dobu dalších

11 měsíců. Program se skládal ze cvičebních úkonů zaměřených na ruce a obličej a z aerobního cvičení. Variabilní součástí programů bylo také použití tří typů dlah. Součástí programu bylo i posilování svalů, respirační cviky, funkční rehabilitace a ergoterapie. V kontrolní skupině absolvovalo 108 pacientů obvyklou ambulantní péči. Výsledky ukázaly, že po roce sledování nebyl rozdíl ve zmírnění celkového postižení mezi skupinou absolvující individuálně přizpůsobený intervenční program a skupinou, která měla jen běžnou péči. Nicméně, intervenční program měl krátkodobý příznivý vliv na celkové postižení. Statisticky významné rozdíly byly zjištěny ve funkční schopnosti a v hodnocení postižení ruky, vnímání bolesti a pohyblivosti ruky. Kromě toho měl program krátkodobý i dlouhodobý pozitivní vliv na maximální rozsah ústní apertury.

Vzhledem k heterogenitě dosud provedených studií v oblasti komplexní péče lze na základě výsledků pouze usuzovat, že síla důkazu o účinnosti uváděných intervenčních programů je nízká, ačkoli se stav pacientů se SSc po každé intervenci krátkodobě zlepšil.

#### *Strečinkové intervence*

Mugii a kol. (MUGII et al., 2006) ve své observační studii u 45 pacientů se SSc hodnotili efekt strečinku jednotlivých prstů prováděného samotnými pacienty. Po měsíci protahování došlo k významnému zlepšení celkového pasivního rozsahu kloubu každého prstu. Po roce byl rozsah pohybu ještě větší nebo alespoň udržen. V RCT z roku 2014 (VANNAJAK et al., 2014) bylo 28 pacientů se SSc rozdělených do dvou skupin. Obě skupiny absolvovaly stejnou denní intervenci v kombinaci s thajskou masáží, protahovacím cvičením a zahřátím po dobu dvou týdnů. Rozdíl spočíval pouze v použití rukavic, kdy jedna skupina následujících šest hodin nosila rukavice a druhá nikoliv. U obou skupin bylo prokázáno významné zlepšení funkce rukou. Nošení rukavic však vedlo k lepší mobilitě palce. Novější dlouhodobá devítiletá kontrolovaná studie z roku 2018, které se zúčastnilo 60 japonských pacientů, zkoumala vliv samostatně prováděného strečinku prstů ruky. Zjistilo se, že u pacientů s progredující SSc je k udržení rozsahu pohybu drobných ručních kloubů zapotřebí multimodální terapie, neboť u těchto pacientů je účinek samostatného protažení této oblasti omezen (MUGII et al., 2019).

Pouze tři studie však nestačí pro správné zhodnocení účinnosti strečinkové metody v rámci rehabilitace pacientů se SSc. Stále zůstává otázkou, jak dlouho po skončení terapie vydrží efekt strečinku na fibroticky změněnou tkáň u pacientů se SSc.

## **2. 2 Idiopatické zánětlivé myopatie**

### **2. 2. 1 Úvod**

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) jsou vzácnou heterogenní skupinou získaných zánětlivých onemocnění kosterního svalstva, kam patří zejména dermatomyozitida (DM) a polymyozitida (PM) s prevalencí 25/100 tis. a incidencí 11/1 mil. za rok a myozitida s inkluzivními tělísky (IBM, inclusion body myositis) s prevalencí 45/1 mil. a incidencí 1-2/1 mil. za rok. U PM a DM je charakteristická přítomnost nebolestivé, symetrické a převážně proximální svalové slabosti oproti IBM, kde je přítomnost spíš distální svalové slabosti. Pro IZM je dále charakteristický bioptický průkaz různě imunitně podmíněného zánětu ve svalu a poškození svalových vláken, zvýšené hladiny svalových enzymů nebo myoglobinu v periferní krvi a přítomnost multifokálních myopatických příznaků na elektromyografii. U IZM dochází rovněž k postižení vnitřních orgánů – nejčastěji plic, jícnu a srdce. Pro DM jsou dále typické kožní změny (PAVELKA, 2012; ZONG & LUNDBERG, 2011; DALAKAS, 2015; VENCOVSKÝ, 2018). V patogenezi se uplatňuje zejména vaskulopatie, zánětlivá infiltrace, ischemizace a perifascikulární atrofie svalové tkáně. Etiologie nemoci je neznáma, ale byla popsána asociace s některými víry, maligními chorobami a léky vyvolávajícím toto onemocnění. Skupinu zařazujeme do autoimunitního onemocnění pro prokazatelné autoprotilátky, predispozici v oblasti HLA molekul, výskyt s jinými chorobami stejné skupiny a dobrou odpověď na imunosupresivní léčbu. Existuje více podtypů IZM (tabulka 2), u kterých jsou imunopatologické mechanismy poškození odlišné. Vrchol výskytu je mezi 50. a 60. rokem. Postihuje častěji ženy než muže (3 : 1), nicméně výskyt vzácnějšího podtypu IBM je častější u mužů a začíná ve vyšším věku ve srovnání s ostatními podtypy IZM (ZONG & LUNDBERG, 2011; VENCOVSKÝ, 2018; TANSLEY & GUNAWARDENA, 2014; MILLER et al., 2013; PAVELKA et al., 2017; EKHOLM et al., 2016; MAMMEN, 2016).

**Tabulka 2.** Získaná zánětlivá onemocnění příčně pruhovaného svalstva (VENCOVSKÝ, 2018)

Polymyozitida (PM)

Dermatomyozitida (DM)

Juvenilní DM a PM (JDM a JPM)

Myozitida asociovaná s nádory (CAM – cancer associated myositis)

Myozitida v rámci překryvných syndromů

Myozitida s inkluzními tělísky (IBM – inclusion body myositis)

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM – immune mediated necrotising myopathy)

Amyopatická DM (CADM – clinically amyopathic DM)

Dermatomyozitida bez dermatitidy

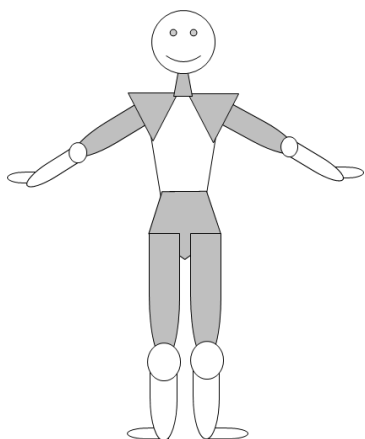
Nespecifická myozitida

**Zkratky:** PM, polymyozitida; DM, dermatomyozitida; JDM, juvenilní dermatomyozitida; JPM, juvenilní polymyozitida; CAM, myozitida asociovaná s nádory (cancer associated myositis); IBM, myozitida s inkluzními tělísky (inclusion body myositis); IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (immune mediated necrotising myopathy); CADM, amyopatická dermatomyozitida (clinically amyopathic dermatomyositis)

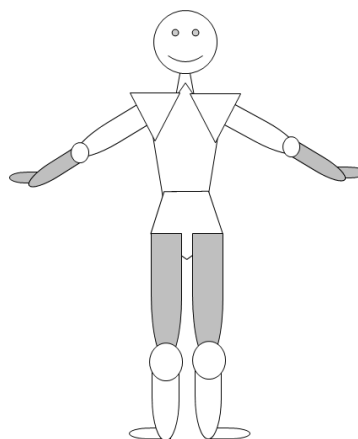
## 2. 2. 2 Klinický obraz

Klinickým projevům dominuje svalová slabost, která je u PM, DM a IMNM přítomná hlavně symetricky a proximálně v oblasti končetin, trupu a krku (obr. 10). Svalová slabost u IZM začíná většinou subakutně. Avšak na rozdíl od ostatních podtypů IZM začíná svalová slabost u IBM pomalu a chronicky, je asymetrická, převážně postihuje distální oblast svalstva končetin a v anamnéze jsou časté pády (obr. 11). Poškození svalových vláken a zánět u IZM mohou přerůst do svalové atrofie a jejich rozlišení je podstatné pro volbu léčby. Podáním imunosupresiv můžeme ovlivnit zánět a zlepšit tak svalovou sílu, poškození a atrofii svalů ale lze vylepšit pouze cvičením a cílenou rehabilitací (VENCOVSKÝ, 2018; ODDIS & AGGARWAL, 2018; ALEXANDERSON, 2016). Z orgánového postižení je nejčastěji přítomna dysfagie, zvláště u IBM, v důsledku svalové slabosti v kraniální části jícnu, která má pak za následek malnutrici, anebo závažnější aspiraci jídla do plic a následné pneumonie. Přítomnost dysfagie většinou naznačuje závažnější postižení a špatnější prognózu. Poměrně časté je i postižení plic ve smyslu intersticiální plicní fibrózy a ventilační insuficience způsobené slabostí dýchacího svalstva. Může se objevit i postižení srdce projevující se arytmií a muskuloskeletální postižení v podobě artralgií nebo artritidy. Pro DM jsou charakteristické specifické kožní změny především nad drobnými klouby

ruky, kolem nehtových lůžek, obličeje, krku a dekoltu, na zádech, loktech, zevní straně stehů a kotnících (obr. 12). U některých případů se můžou objevit i podkožní kalcifikace (PAVELKA, 2012; VENCOVSKÝ, 2018; VENCOVSKÝ, 1988; KLEIN et al., 2014).



**Obr. 10. Distribuce svalového postižení  
u PM, DM, IMNM**



**Obr. 11. Distribuce svalového postižení  
u IBM**



**Obr. 12. Změny na kůži u dermatomyozitidy**

### 2. 2. 3 Diagnostika

Pro diagnostiku IZM je zásadní klinický nález spolu s nálezy zejména biochemických a imunologických vyšetření, EMG (elektromyografie) a svalové biopsie. Pro stanovení diagnózy IZM lze použít i diagnostických kritérií a je potřebné vyloučit jiné příčiny svalového postižení v diferenciální diagnostice. Donedávna se používala diagnostická kritéria Bohana a Petera z roku 1975 (BOHAN PETER, 1975a; BOHAN PETER, 1975b). V roce 2017 vypracoval panel odborníků European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology (EULAR/ACR) dlouho očekávaná nová klasifikační kritéria pro IZM (LUNDBERG et al., 2017) s větší senzitivitou a specificitou (tabulka 3). Pokud pravděpodobnost překročí předem stanovenou mezní hodnotu alespoň 55 % (odpovídající skóre  $\geq 5,5$  nebo  $\geq 6,7$ , pokud jsou zahrnuty biopsie) je navrhováno, aby pacient byl klasifikován jako IZM. Úroveň pravděpodobnosti  $\geq 55$  % a  $< 90$  % byla definována jako "pravděpodobná IZM". „Definitivní IZM“ by měla odpovídat pravděpodobnosti  $\geq 90$  %, což odpovídá celkovému součtu skóre  $\geq 7,5$  bez svalové biopsie a  $\geq 8,7$  se svalovou biopsií. Nicméně pacienti, kteří spadají do rozsahu pravděpodobnosti  $\geq 50$  % a  $< 55$  %, budou klasifikováni jako "možná IZM." Pro klasifikaci pacienta, který není pacientem s IZM, by pravděpodobnost měla být  $< 50$  % (skóre  $< 5,3$  bez biopsie;  $< 6,5$  s biopsií).

**Tabulka 3.** Klasifikační kritéria podle EULAR/ACR pro dospělé a juvenilní idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) (LUNDBERG et al., 2017)

Pokud neexistuje žádné lepší vysvětlení příznaků a existujících znaků, mohou být tato klasifikační kritéria použita			
Skórování			
Proměnná	Bez svalové biopsie	Se sval. biopsií	Definice
Věk nástupu			
Věk nástupu prvního příznaku pravděpodobně souvisícího s onemocněním $\geq 18$ let a $<40$ let.	1,3	1,5	Věk $\geq 18$ let a $<40$ let na počátku prvního příznaku, u kterého se předpokládá, že souvisí s onemocněním.
Věk nástupu prvního příznaku pravděpodobně souvisícího s onemocněním $\geq 40$ let.	2,1	2,2	Věk $\geq 40$ let na počátku prvního symptomu, u kterého se předpokládá, že souvisí s onemocněním.

Svalová slabost				
Objektivní symetrická proximální slabost, obvykle progresivní, v oblasti horních končetin.	0,7	0,7	Plížící se oboustranná proximální slabost horních končetin stanovena MMT nebo jiným objektivním hodnocením svalové síly.	
Objektivní symetrická proximální slabost, obvykle progresivní, v oblasti dolních končetin.	0,8	0,5	Plížící se oboustranná proximální slabost dolních končetin stanovena MMT nebo jiným objektivním hodnocením svalové síly.	
Krční flexory jsou poměrně slabší než krční extenzory.	1,9	1,6	Stupeň svalové síly krčních flexorů stanovený MMT nebo jiným objektivním hodnocením je relativně nižší než stupeň svalové síly krčních extenzorů.	
Proximální svaly dolních končetin jsou relativně slabší než distální svaly.	0,9	1,2	Stupeň svalové síly proximálních svalů dolních končetin stanovený MMT nebo jiným objektivním hodnocením je relativně nižší než u distálních svalů dolních končetin.	
Kožní projevy				
Heliotropní exantém.	3,1	3,2	Fialové, šerifikovité nebo erythematózní skvrny na víčkách nebo v periorbitální distribuci, často spojené s periorbitálním edémem.	
Gottronovy skvrny.	2,1	2,7	Erythematózní až fialové papuly nad extenzorovými povrchy kloubů, které jsou někdy šupinaté. Mohou se vyskytnout na prstech rukou i nohou, nad lokty, kolena, a kotníky.	
Gottronův příznak.	3,3	3,7	Erythematózní až fialové papuly nad extenzorovými povrchy kloubů, které nejsou hmatatelné.	
Jiné klinické projevy				
Dysfagie nebo dysmotilita jícnu.	0,7	0,6	Obtížnost polykání nebo objektivní důkaz abnormální motility jícnu.	
Laboratorní měření				
Přítomnost protilátky Anti-Jo-1.	3,9	3,8	Testování autoprotilátek v séru provedené standardizovaným a validovaným testem, které vykazují pozitivní výsledek.	

Zvýšené sérové hladiny CK* nebo LDH* nebo ASAT/AST/SGOT* nebo ALAT/ALT/SGPT*.	1,3	1,4	Nejvíce abnormální hodnoty testu během průběhu onemocnění (nejvyšší absolutní hladina enzymu) nad příslušnou horní hranici normy.
<b>Svalová biopsie – přítomnost</b>			
Endomysální infiltrace mononukleárních buněk, které obklopují myofibrily, ale neinvadují do myofibril.		1,7	Svalová biopsie s nálezem mononukleárních buněk v endomysiu přiléhajících k sarkolemě z jinak zdravých ne-nekrotických svalových vláken, ale nedochází k jasné invazi svalových vláken.
Perimysální a/nebo perivaskulární infiltrace mononukleárních buněk.		1,2	Mononukleární buňky jsou umístěny v perimysiu a/nebo kolem krevních cév (jen v jedné z obou možností).
Perifascikulární atrofie.		1,9	Svalová biopsie s nálezem několika řad svalových vláken, které jsou v perifascikulární oblasti menší než vlákna více centrálně umístěná.
Vakuoly s lemem.		3,1	Vakuoly s lemem/okrajem se barví modravě hematoxylinem a eosinem a načervenalé modifikovaným barvením Gomoriho trichromem.

**Zkratky:** MMT, manual muscle testing; Anti-Jo-1, anti-histidyl-transfer-RNA syntetáza; CK, kreatinkináza; LDH, laktátdehydrogenáza; ASAT/AST/SGOT, aspartátaminotransferáza; ALAT/ALT/SGPT, alaninaminotransferáza; \*, sérové hladiny nad horní hranici normy.

#### 2. 2. 4 Léčba

S pravidelnou imunosupresivní léčbou, pokud je účinná, dochází ke zlepšení svalové síly, ale po dlouho trvajícím zánětlivém procesu může dojít k atrofizaci a permanentnímu poškození svalů a snížení svalové síly. Významnou zátěž pro pacienta představuje zejména snížení funkce a síly svalů, redukce aerobní kapacity, snížení kvality života a přetrvávající disabilita. Hlavním cílem léčby IZM je zlepšit svalovou



sílu, potlačit extramuskulární aktivitu onemocnění a zároveň minimalizovat rizika komplikací vycházejících z léčby (např. osteoporóza, osteonekróza atd.). Běžně se u PM a DM podávají vysoké dávky glukokortikoidů spolu s imunosupresivy ze skupiny csDMARDs podle klinické zkušenosti, nejčastější metotrexát, cyklosporin A, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil a azathioprin. V indikovaných případech se z novějších přístupů používají rituximab a intravenózní imunoglobuliny. IBM většinou nereaguje na žádnou farmakoterapii (ZONG & LUNDBERG, 2011; VENCOVSKÝ, 2018; AGGARWAL & ODDIS, 2012). Postižení svalů může sekundárně ovlivňovat metabolický stav, kardiovaskulární a respirační systém, někdy i s fatálními důsledky. Nicméně svalové oslabení a postižení kůže (u DM) představují významnou zátěž pro pacienta co do snížení funkčnosti, kvality života a schopnosti vykonávat práci nebo běžné denní aktivity.

### **2. 2. 5 Nefarmakologická péče u IZM a její současný stav poznání**

Podstatná část této části disertační práce – tj. současného stavu poznání v oblasti nefarmakologické péče u IZM, vychází z mého vlastního přehledového článku zabírajícího se stejnou problematikou (ŠPIRITOVÍČ et al., 2019).

Současné farmakologické postupy u IZM mají jen omezenou účinnost na postižení svalů a nefarmakologická terapie by zde mohla být užitečná ke snížení disability a zlepšení kvality života a zároveň přispět ke snížení aktivity onemocnění, jak již dnes naznačuje rostoucí počet existujících studií na toto téma (AGGARWAL & ODDIS, 2012).

K nejčastěji používaným pohybovým intervencím u tohoto onemocnění patří dechová gymnastika, středně intenzivní až intenzivní cvičení se zátěží, aerobní a excentrická cvičení a v současné době se nově zkoumá i cvičení během cévní okluze (ALEXANDERSON, 2012; GUALANO et al., 2010). Nicméně existuje ještě stále málo dostupných studií se zaměřením na pohybovou intervenci u IZM a žádná z nich dosud nebyla zaměřena na ADL trénink (Activities of Daily Living, všední denní činnosti). Limitací u většiny z malého počtu dostupných studií je jejich heterogenita, která spočívá v hodnocení účinku cvičení z různého pohledu: stadia onemocnění, doby zkoumání, zkoumání různých aspektů zdraví, aktivity onemocnění, svalové infiltrace, metabolismu a dalších parametrů. Přesto většina studií naznačuje, že cvičení je bezpečné

a pravděpodobně účinné pro zmírnění poškození svalové hmoty u všech podskupin IZM. Intenzivnější cvičební režim dokonce ukázal přínos i u těch pacientů, kteří mají aktivní onemocnění (AGGARWAL & ODDIS, 2012). Od roku 1993 vedla intenzivní výzkumná činnost k akumulaci důkazů podporujících prospěch z cvičení u pacientů s IZM (DE OLIVEIRA et al., 2018).

Naše postupy a obsah cvičební jednotky u tohoto onemocnění byly zaměřené převážně na ADL trénink, posílení hlubokého svalového systému páteře (HSSP), nácvik stability a intenzivní posilování proximálních svalových skupin. Následující odstavce poskytují proto stručný přehled evidence účinnosti zejména u posilovacích cvičebních programů používaných v komplexní léčbě IZM, rozdělených podle podskupin IZM (PM, DM a IBM). Účinky cvičení u pacientů s JDM a cvičení na posílení funkce rukou u pacientů s PM a DM byly sice taky zkoumány, avšak jimi se zde nebudeme zabývat, protože se nevztahují k našemu tématu a přesahují rámec sdělení této dizertační práce.

#### *Nefarmakologické postupy (cvičení) u dospělých pacientů s PM a/nebo DM*

Dvě z prvních studií byly publikované v roce 1993. Hicks a kol. (HICKS et al., 1993) hodnotili účinky kontrolovaného čtyřtýdenního izometrického cvičení musculus quadriceps femoris a biceps brachii u pacienta s neaktivní PM. Svým výsledkem demonstrovali signifikantní zvýšení izometrického maximálního točivého momentu (izometrické svalové síly), aniž by došlo k trvalému vzestupu CK (kreatinkináza), který se dokonce signifikantně snížil na konci programu. Escalante a kol. (ESCALANTE et al., 1993) hodnotili účinek posilovacího cvičení na postižení u pěti pacientů s recentním začátkem onemocnění nebo s refrakterní PM/DM, bez klinicky významného zvýšení sérových hladin svalových enzymů osm hodin po cvičení. Dále Wiesinger a kol. (WIESINGER et al., 1998a; WIESINGER et al., 1998b) v roce 1998 publikovali menší dvě RCT u sedmi pacientů (ve druhé studii u osmi pacientů) v neaktivním stadiu onemocnění, kde zkoumali vliv šestitýdenního (ve druhé studii pak šestiměsíčního) aerobního/vytrvalostního cvičení. U obou studií u pacientů s PM/DM ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů nedošlo k signifikantnímu nárůstu aktivity onemocnění. Naopak se významně zlepšila svalová síla, došlo k významnému zvýšení absorpce kyslíku vzhledem k tělesné hmotnosti, a také bylo prokázáno výrazné zlepšení skóre všedních denních činností (ADL) u intervenční skupiny. Další otevřená studie Alexanderson a kol. z roku 1999 (ALEXANDERSON et al., 1999) ukázala, že 12týdenní domácí cvičební program (posilování 15 min a 15 min chůze) může zlepšit

fyzickou aktivitu a svalovou funkci u pacientů v neaktivním stadiu onemocnění PM/DM. Ve zkoumání domácího 12týdenního posilovacího cvičebního programu v roce 2000 u 11 pacientů s aktivní PM/DM byla hodnocena bezpečnost pomocí analýzy hladin CK, zobrazení magnetickou rezonancí a hodnocení zánětlivé infiltrace ve svalové biopsii. Ani v této studii výsledky neukázaly žádné známky zvýšeného zánětu svalů. Naopak intervenční skupina vykazovala výrazně lepší fyzickou aktivitu, mírnější tělesnou bolest, větší vitalitu a lepší kvalitu života ve srovnání se začátkem studie (ALEXANDERSON et al., 2000). Pacienti s chronickou PM/DM mají sníženou aerobní kapacitu a funkci svalů ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty se srovnatelným věkem, pohlavím a fyzickou aktivitou, co potvrdila případová kontrolní studie z roku 2000 (WIESINGER et al., 2000). To pravděpodobně vysvětluje pozitivní reakci na necílené cvičení. U jedince s DM byl zkoumán cvičební program třikrát týdně po dobu jednoho roku. Globální výsledky měření relativně standardních konstrukcí fyzické zdatnosti ukázaly, že se pacient zlepšil v důsledku cvičení (KARPER et al., 2001). V další studii z roku 2001 se 22 pacientů s neaktivní PM/DM zúčastnilo krátkodobého intenzivního tréninku (tři týdny). Výsledky prokázaly významné zlepšení svalové vytrvalosti, ačkoli kvalita života a vnímání bolesti nebyly výrazně změněny. Nebyly změněny ani klinické příznaky a hodnoty CK a rovněž nedošlo ke zvýšení zánětlivé aktivity onemocnění (HEIKKILLÄ et al., 2001). V pilotní studii Varjú a kol. (2003) (VARJÚ et al., 2003) byl zkoumán cvičební program (posilovací cvičení, speciální trénink dýchacích svalů, relaxační lázně, bahenní zábaly a masáže) u 10 pacientů s PM/DM s časnou dobrou odpovědí na farmakologickou terapii (2-3 týdny po podání glukokortikoidů) a u 11 pacientů s neaktivní PM/DM. Po absolvování programu bez výskytu relapsu onemocnění prokázaly výsledky u obou skupin významné zlepšení síly proximálních a distálních svalů a zlepšení disability, zatímco vitální kapacita také významně vzrostla u pacientů s časnou dobrou odpovědí na glukokortikoidy. Tyto výsledky poskytují evidenci bezpečnosti zahájení cvičení i v časně fázi po podání glukokortikoidů u pacientů s PM/DM. Kazuistické sdělení z roku 2005 popisuje bezpečnost 12týdenního submaximálního excentrického cvičení u pacienta s PM (HARRIS-LOVE, 2005). U další studie z roku 2007 se zjistilo, že skupina devíti dospělých pacientů s PM/DM ve srovnání se zdravými kontrolami má snížený počet vláken typu I závislých na kyslíku, jehož podíl po mírném až středně intenzivním domácím cvičení po dobu 12 týdnů významně vzrostl (DASTMALCHI et al., 2007). Alexanderson a kol. (2007) (ALEXANDERSON et al., 2007) zkoumali vliv

intenzivního posilovacího tréninku (tři dny týdně po dobu sedmi týdnů) u devíti pacientů s PM/DM s nízkou aktivitou onemocnění. U dvou pacientů demonstrovali sníženou aktivitu onemocnění podle kritérií IMACS (International Myositis Assessment & Clinical Studies Group → základní soubor šesti položek, který slouží jako nástroj k hodnocení účinků cvičení na klinickou aktivitu onemocnění) (MILLER et al., 2001; RIDER et al., 2004) a žádný pacient neměl známky zvýšeného zánětu svalu ve vzorku biopsie po sedmi týdnech cvičení. Signifikantně se zlepšila vytrvalost svalů ve srovnání s výchozími hodnotami. V další studii zkoumali, Nader a kol. (2010) (NADER et al., 2010) velký počet genů regulujících zánět a fibrózu, které byly po sedmi týdnech intenzivního tréninku sníženy u osmi pacientů s PM/DM, což podpořilo hypotézu, že intenzivní cvičení může být použito jako protizánětlivá léčba. Tyto změny na úrovni mRNA je však třeba také ověřit na proteinové úrovni. Navržený program dále vedl ke zlepšení svalové síly a zvýšení maximální spotřeby kyslíku ( $VO_{2max}$ ). U dvou případových studií (z roku 2012) u pacienta s aktivní PM a chronickou PM měl intenzivní rehabilitační program příznivé účinky na funkci svalu a autoři dosáhli významného klinického zlepšení. Je však za potřebí dalšího výzkumu k prozkoumání přínosů cvičení v aktivní fázi onemocnění (DALISE et al., 2012; HEJAZI et al., 2012). Dvě studie (ALEMO MUNTERS et al., 2013; MUNTERS et al., 2013) zkoumaly účinky 12týdenního cvičebního programu u pacientů v neaktivním stadiu PM/DM. První RCT u 21 účastníků vyhodnotila aerobní cvičební program v kombinaci s vytrvalostním tréninkem, provedený ve třech po sobě jdoucích dnech týdně. U signifikantně většího počtu účastníků v intervenční skupině, u sedmi z 11 pacientů, byla prokázána snížená aktivita onemocnění podle kritérií IMACS, zatímco v kontrolní skupině nedošlo ke snížení aktivity onemocnění u žádného pacienta. Výsledky také naznačovaly přetrvávání svalové síly až rok po skončení programu. Druhé RCT se zúčastnilo 23 účastníků. V první části studie byl hodnocen laktát intracelulární matrix mikrodialýzou u pacientů a zdravých kontrolních subjektů se srovnatelným věkem, pohlavím a úrovní fyzické aktivity. Stejný experimentální postup byl použit u pacientů, kteří byli randomizováni do intervenční a kontrolní skupiny na začátku a po 12 týdnech aerobního a vytrvalostního posilovacího tréninku. Mikrodialyzační membrána byla vložena do m. vastus lateralis a vzorky byly odebrány před a po jízdě na rotopedu při 70 %  $VO_{2max}$  až do vyčerpání. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v hladinách laktátu mezi zdravými jedinci a pacienty, i když doba jízdy na rotopedu do vyčerpání byla významně kratší u pacientů. Po 12 týdnech prokázala intervenční skupina téměř dvojnásobné

zvýšení doby jízdy na rotopedu až do vyčerpání se signifikantně nižšími hladinami laktátu ve srovnání s výchozí hodnotou, zatímco v kontrolní skupině nedošlo ke změnám. Navíc analýza svalových biopsií prokázala zvýšenou mitochondriální aktivitu enzymu citrát-syntázy a  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy. V RCT Alexanderson a kol. (2014) (ALEXANDERSON et al., 2014) asi čtyři týdny po stanovení diagnózy a zahájení farmakoterapie vysokými dávkami glukokortikoidů a imunosupresivy randomizovali deset pacientů do domácího posilovacího cvičebního programu intervenční skupiny (IS) a devět pacientů do cvičebního programu kontrolní skupiny (KS) na zvýšení rozsahu pohybu v kloubech. Po 12 týdnech nebyly mezi IS a KS signifikantní rozdíly ve vytrvalosti svalů nebo aerobní kapacitě. Následně byla IS vyzvána, aby zahájila cvičení v posilovně dvakrát týdně po dobu zbývajících dvou let. Po půl roce došlo u obou skupin ke zlepšení svalové výkonnosti a aerobní kapacity bez známek zvýšeného zánětu stanoveného hladinami CK nebo svalovými biopsiemi, což podporovalo bezpečnost cvičení u aktivní PM/DM. U obou skupin navíc přetrvávala zlepšená svalová výkonnost a aerobní kapacita hodnocena po roce, která trvala až do dvou let u IS. Ve studii Mattar a kol. (MATTAR et al., 2014a) byli tři pacienti ve stabilizované fázi PM podrobeni dvakrát týdně 12týdenní cvičební jednotce zahrnující jak aerobní, tak posilovací trénink. Po intervenci došlo ke zlepšení svalové funkce a aerobní kondice a cvičení nezvýšilo sérové hladiny CK a aldolázy. Jeden pacient dokonce vykazoval 33 % snížení hladin CK po 12 týdnech ve srovnání s výchozí hodnotou. Ve stejném roce byl ve studii Mattar a kol. (MATTAR et al., 2014b) hodnocen submaximální cvičební program pod dohledem (tj. 30 % jednorázového maximálního opakování (1RM)) dvakrát týdně spolu s částečným omezením průtoku krve (BFR, Blood Flow Restriction) po dobu 12 týdnů u 13 pacientů s PM/DM. Vzduchová manžeta byla umístěna v inguinálním záhybu obou stehien a krev byla omezena o 50 % při provádění cviku na přístroji „leg-press“ a extenzi kolen, při 30 % 1RM po 15 opakováních v pěti sériích oddělených minutovým odpočinkem. Během prvních čtyř týdnů tréninku prováděli pacienti čtyři série s 15 opakováními (30 % 1RM). Během prvního týdne byla pro každé cvičení provedena snížená intenzita (20 % 1RM). Od pátého týdne se objem cvičení zvýšil na pět sérií s 15 opakováními (30 % 1RM). Zatížení bylo upraveno každé čtyři týdny posouzením pacienta a mezi jednotlivými sériemi byl povolen minutový odpočinek v celém tréninku. Tento program ukázal, že 12týdenní tréninkový program s nízkou intenzitou pod dohledem, spojený s částečným omezením průtoku krve, může být bezpečný a účinný při zlepšování

svalové síly a funkce svalů, stejně jako svalové hmoty a kvality života související se zdravím u pacientů s PM/DM. V další studii Bertolucci a kol. (2014) (BERTOLUCCI et al., 2014) vyšetřovali hladiny laktátu v krvi před, během a po šestitýdenním aerobním cvičení na běžícím pásu se submaximálním zatížením. Ve studii bylo začleněno 20 pacientů se stanovenou PM/DM a 15 zdravých kontrol. Bylo zjištěno, že pacienti měli signifikantně vyšší hladiny laktátu v klidu a po cvičení, což naznačovalo zhoršenou svalovou oxidační činnost, a kratší čas cvičení ve srovnání s kontrolami. Nicméně po skončení programu cvičení výsledky ukázaly signifikantně nižší hladiny laktátu ve srovnání s výchozí hodnotou a došlo i ke snížení příznaků únavy. Tyto údaje naznačují, že pacienti s PM/DM reagují na cvičení zlepšenou svalovou aerobní kapacitou a kapilarizací. Munters a kol. v roce 2016 (MUNTERS et al., 2016) pro neúplné pochopení molekulárních účinků cvičení na kosterní sval ve své pilotní kontrolované studii zkoumali účinek 12týdenního vytrvalostního tréninku na molekulární profil kosterního svalu u pacientů s PM/DM (n=7) ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů s PM/DM (n=8). Výsledky prokázaly, že vytrvalostní cvičení u pacientů s PM a DM může aktivovat aerobní fenotyp, podporovat růst svalů a zároveň potlačit zánětlivou odezvu ve svaích těchto pacientů, což bylo podpořeno kombinací údajů o genové expresi, proteomice a hustotě kapilár v opakovaných svalových biopsiích. Cílem nejnovější studie z roku 2017 Boehler a kol. (BOEHLER et al., 2017) bylo identifikovat změny exprese miRNA v kosterních svaích po vytrvalostním cvičení, dále je asociovat s mRNA a proteinovou expresí, specifickými patologickými signálními dráhami pro PM/DM. Pacienti s PM/DM byli randomizováni do 12týdenního vytrvalostního cvičebního programu buď do intervenční skupiny (IS, n = 12) anebo do necvičící kontrolní skupiny (KS, n = 11). Cvičení změnilo expresi 39 miRNA. U miRNA se zvýšenou expresí se předpokládalo, že budou zaměřeny na transkripty, které se účastní zánětlivých procesů, metabolismu a svalové atrofie. Výsledky ukázaly, že zlepšení fenotypu onemocnění po cvičení je spojeno se vzrůstajícími miRNA, které cíleně tlumí imunitní procesy na úrovni transkriptů genů, stejně jako snížená exprese miRNA, které cílí a zvyšují obsah mitochondrií na úrovni proteinů. Proto mohou mít změny exprese miRNA vliv na zmírnění onemocnění snížením imunitní odpovědi a zvýšením mitochondriální biogeneze.

### *Suplementace v kombinaci s domácím cvičebním programem u pacientů s etablovanou PM a DM*

Jedna z největších RCT Chung a kol. (2007) (CHUNG et al., 2007) v oblasti zkoumání cvičení u 37 pacientů s PM/DM (IS, n=19; KS, n=18) ukázala, že kreatinové doplňky v kombinaci s pětítýdenním domácím posilovacím programem mírné intenzity po dobu pěti měsíců vedly k významnému zlepšení fyzické kapacity, svalové funkce ve srovnání s kontrolní skupinou (cvičení s placebo doplňky). Hodnoty fosfokreatin /  $\beta$ -nukleosid trifosfátu (PCr NTP) a anorganických fosfátů byly hodnoceny magnetickou rezonanční spektroskopií po třech a pěti měsících. Hladiny PCr NTP byly signifikantně zvýšeny ve skupině s doplňky kreatinu ve srovnání s kontrolní skupinou. Tyto výsledky poskytují evidenci o bezpečnosti podávání perorálních kreatinových doplňků v kombinaci s domácím cvičením, a zlepšení funkční výkonnosti bez významných nežádoucích účinků u pacientů s PM/DM.

### *Nefarmakologické postupy (cvičení) u pacientů s IBM*

Několik publikovaných studií bylo zaměřených i na pacienty s IBM. Spector a kol. (SPECTOR et al., 1997) v roce 1997 studovali účinky 12týdenního intenzivního a progresivního posilovacího tréninku oslabených svalů u pěti pacientů s IBM. Maximální opakování se zlepšilo o 25-120 % oproti výchozím hodnotám, ale tento dynamický efekt nebyl zachycen dynamickým ani izometrickým testováním. Sérové hodnoty CK, B buněk, podskupiny T buněk a NK buněk zůstaly nezměněny. Opakované biopsie svalů neodhalily změny v počtu a stupni degenerujících vláken nebo zánětu. Velikost trénovaných svalů se nezměnila. Tyto výsledky demonstrují, že tento progresivní program u pacientů s IBM může vést k nárůstu dynamické síly nejvíce oslabených svalů, aniž by to způsobilo svalovou únavu, svalové poškození nebo serologické, histologické či imunologické abnormality. I přestože je funkční význam těchto zisků nejasný, tato modalita léčby je bezpečná a možná představuje přehlédnutý způsob rehabilitace pacientů s IBM. Arnardottir a kol. (2003) (ARNARDOTTIR et al., 2003) analyzovali opakované svalové biopsie a sérové hladiny CK u sedmi pacientů s IBM po 12 týdnech (pět dnů v týdnu) domácího cvičebního programu. Histopatologie byla nezměněna a ve svalové biopsii nebyly žádné známky zvýšeného zánětu svalu nebo exprese cytokinů a adhezních molekul. Hladiny CK byly také nezměněny. Výrazný pokles byl zjištěn ve svalových biopsiích po tréninku v oblastech, které se barvily markerem pro endotelové buňky EN-4. Autoři nezaznamenali žádnou změnu

v průměru kapilár, ale signifikantní pokles kapilární hustoty. Proto spekulovali, že to může být způsobeno trendem ke zvýšení průřezové plochy kapilár. Johnson a kol. (JOHNSON et al., 2007; JOHNSON et al., 2009) v roce 2007 a 2009 zkoumali účinky cvičení na svalovou sílu, funkční pohyblivost a aerobní kapacitu. V první studii podstoupilo sedm pacientů s IBM 16týdenní domácí cvičení zahrnující denní funkční cvičení mírné intenzity. Signifikantní zlepšení bylo zaznamenáno u izometrické síly u všech svalových skupin, nejvíce ve flexorech kyčlí. Nedošlo však k významným změnám hladin CK. Chůze samotná a zvládání chůze po schodech se také zlepšila. Ve druhé studii těchto autorů podstoupilo sedm pacientů s IBM třikrát týdně 12týdenní cvičební program, který zahrnoval jak aerobní, tak posilovací část cvičení. Po ukončení programu se signifikantně zlepšila aerobní kapacita a svalová síla. Zároveň nedošlo k významné změně hladin CK. Skupina vedena Gualanem (2010) (GUALANO et al., 2010) popsala proveditelnost posilovacího tréninku s mírnou intenzitou po dobu 12 týdnů při vaskulární okluzi u jedince s IBM. V závěru bylo prokázáno, že takový program vede ke zlepšení svalové síly, funkce svalů a kvality života, aniž by došlo ke zhoršení aktivity onemocnění. Autoři také demonstrovali, že zvýšená exprese hladin mRNA mechanického růstového faktoru a snížení atroginu-1 může přispět ke vzniku buněčných změn, které zprostředkovávají zlepšení svalové hmoty. Brazílská kazuistika v roce 2014 (SANTOS et al., 2014) zhodnotila účinek 12týdeního posilovacího cvičení s omezením průtoku krve (50 % celkového cévního okluzního tlaku) na expresi genů spojených se signalizací myostatinu (MSTN) u 65letého muže s IBM. Trénink s omezenou rezistencí krevního oběhu zeslabil expresi genu MSTN a také zvýšil expresi endogenních inhibitorů myostatinu. Závěrem prokázaly, že takový cvičební program vyvolal změny v expresi genů souvisejících se signální dráhou MSTN, která by mohla částečně vysvětlit svalovou hypertrofii dříve pozorovanou u pacienta s IBM. Výsledek další podobné dánské studie, která zkoumala obdobný cvičební postup u pacienta s IBM, vedl k podstatnému zlepšení mechanické funkce svalů a rychlosti chůze (JØRGENSEN et al., 2016).



### **3. Stanovené cíle a hypotézy disertační práce**

#### **3. 1 Cíl**

Zhodnocení vlivu pohybové intervence na průběh a aktivitu nemoci u významného počtu pacientů se systémovou sklerodermií a idiopatickými zánětlivými myopatiemi.

#### **3. 2 Hypotézy**

Na základě tematického zaměření disertační práce, rešerše dostupné literatury a našich zkušeností byly stanoveny níže uvedené hypotézy.

Pravidelná dlouhodobá pohybová intervence, edukace a instruktáž do domácího cvičení u pacientů se SSc a IZM:

- H1: zlepšuje funkci (rukou/úst u SSc, zkoumaných kosterních svalů u IZM);
- H2: zmenšuje disabilitu pacientů;
- H3: zlepšuje kvalitu života pacientů;
- H4: zmírňuje únavu;
- H5: redukuje depresi.

## **4. Metodika**

### **4. 1 Typ výzkumu**

Jedná se o monocentrickou prospektivní nerandomizovanou kontrolovanou studii.

Nemohli jsme si dovolit randomizaci, jelikož jde o raritní diagnózy, u kterých by bylo i z kapacitního a organizačního hlediska obtížné v krátkém čase nabrat cílový, dostatečně robustný počet pacientů (viz níže), a protože by to bylo neetické a nemorální vůči znevýhodněné polovině pacientů, která by byla randomizací začleněna do kontrolní skupiny bez pohybové intervence. Proto jsme neselektivně a kontinuálně všem dostupným pacientům (se SSc a IZM) splňujícím vstupní kritéria (viz níže) a současně dispenzarizovaným a léčeným v Revmatologickém ústavu v Praze (RÚ) nabídli možnost zúčastnit se našeho výzkumného programu. Pacienty jsme podle jejich časových možností a možností dopravy pak zařadili do intervenční skupiny (IS) nebo kontrolní skupiny (KS). Realizace projektu proběhla v RÚ ve spolupráci s Fakultou tělesné výchovy a sportu Univerzity Karlovy (FTVS UK).

### **4. 2 Kvótní výběr**

Na základě kvótního výběru s předem definovaným kritériem výzkumu proběhla strategie výběru respondentů do výzkumu, tzn. výběru podle základních znaků, které byly zohledněné. Mezi základní kritéria pro zařazení respondentů do výzkumu patří následující:

- 1) pacienti splňují klasifikační kritéria pro vybranou diagnózu;
- 2) stupeň postižení (pro SSc: kožní postižení [minimálně sklerodaktylie a postižení kůže tváře], pro IZM: postižení kosterních svalů);
- 3) pacienti léčení „lege artis“ – tj. farmakologická terapie podle doporučení odborníků pro konkrétní onemocnění;
- 4) věková hranice (spodní věková hranice stanovená na 18 let, horní věková hranice nedefinována), pohlaví neomezeno;
- 5) podepsaný informovaný souhlas – respondenti byli seznámeni s obsahem studie, jejich dotazy ohledně studie byly zodpovězeny lékařem provádějícím edukaci

pacienta a svůj souhlas stvrdili podpisem listiny, která byla schválena Etickou komisí Revmatologického ústavu a FTVS UK pro potřeby projektu GAUK.

#### **4. 3 Popis výzkumného souboru a návrh studie**

Všichni rekrutovaní pacienti se SSc a IZM v obou skupinách (IS a KS), v období od roku 2014 do 2017 (tj. období provádění našeho výzkumu) byli postupně sledováni, hodnoceni a testováni v RÚ ze strany lékařů (revmatologů) a zkušených fyzioterapeutů v týdnech 0, 12, 24 a 48 (respektive měsíc 0, 3, 6 a 12).

Pacienti se systémovou sklerodermií (SSc) splňovali klasifikační kritéria EULAR (European League Against Rheumatism) / ACR (American College of Rheumatology) pro SSc z r. 2013 (KHANNA et al., 2013; VAN DEN HOOGEN et al., 2013) a měli minimálně postižení kůže rukou a tváře. Základní charakteristiky pacientů se SSc a klinických projevů souvisejících se SSc jsou zaznamenávány do registru pacientů se SSc v RÚ.

Pacienti s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (IZM) splňovali diagnostická kritéria dle Bohana a Petera z r. 1975 (BOHAN PETER, 1975a; BOHAN PETER, 1975b) a měli postižení kosterního svalstva (konkrétně svalovou slabost proximálních svalových skupin). Základní charakteristiky pacientů s IZM a klinických projevů souvisejících s IZM jsou zaznamenávány do registru pacientů s IZM v RÚ.

Pacienti se SSc i IZM jsou léčeni „lege artis“, tj. mají farmakologickou terapii podle doporučených postupů pro daná onemocnění (PAVELKA et al., 2017). Všichni pacienti před zahájením studie podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí v RÚ.

V návrhu studie bylo rekrutovat 25 až 30 pacientů do každé skupiny (IS a KS) u obou onemocnění. Plán byl splněn a do studie byl zařazen a plánovaná vyšetření dokončil následující počet pacientů:

- do IS: 25 pacientů se SSc a 27 pacientů s IZM (pacienti, kteří žijí v Praze a jejím blízkém okolí),
- do KS: 30 pacientů se SSc a 23 pacientů s IZM (pacienti žijící mimo Prahu).

#### **4. 4 Pohybová intervence (PI)**

Pacienti se SSc a IZM v intervenční skupině (IS) podstoupili intenzivní program PI, který byl předem sestavený pro konkrétní nemoc a přizpůsobený možnostem a celkovému stavu každého jedince, a který se skládal z jedné hodiny PI dvakrát týdně na ambulantním oddělení RÚ pod vedením zkušeného fyzioterapeuta (disertand). Na začátku programu PI byli pacienti edukováni a proběhla instruktáž do domácího cvičení, které bylo doporučeno s frekvencí pětikrát týdně 30 min (tj. každý zbývajících den v týdnu mimo dva dny PI v RÚ), a které bylo prováděno na základě obdrženého edukačně-instruktážního materiálu (skripta pro domácí cvičení pro SSc a pro IZM s grafickým znázorněním jednotlivých cviků; skripta byly vypracovány disertandem na základě dosavadních vlastních zkušeností a rešerše dostupné literatury; názorná instruktáž, vysvětlení a edukace byla provedena rovněž disertandem). Domácí cvičení bylo kontrolováno pomocí deníku, do kterého pacienti kromě prováděných cviků a trvání cvičení zapisovali rovněž semikvantitativní hodnocení námahy, bolesti a dušnosti před a po cvičení (pomocí vizuálních analogových škál (VAS)). PI trvala po dobu 24 týdnů (tj. týden 0-24), s doporučeným pokračováním domácího cvičení po dobu následujících 24 týdnů (tj. týden 24-48). Kromě toho podstoupili pacienti se SSc ve skupině PI ergoterapii dvakrát týdně po dobu 0,5 hodiny na celkovou dobu 24 týdnů (tj. týden 0-24), pod vedením zkušeného ergoterapeuta.

Pacienti se SSc a IZM v kontrolní skupině (KS) obdrželi v týdnu 0 skripta a byli edukováni o domácím cvičení, které měli provádět každý den 30 min po období celého roku sledování (tj. týden 0-48). Instruktáž k cvičení na doma a edukace k jeho provádění představuje z organizačního hlediska standard zdravotní péče v České republice po stanovení diagnózy SSc nebo IZM, zahájení farmakoterapie a po případném propuštění pacienta domů z hospitalizace, a proto byl tento postup zvolen pro kontrolní skupinu. Domácí cvičení i u těchto pacientů bylo kontrolováno semikvantitativně pomocí deníku.

#### 4. 4. 1 Skladba jednotky pohybové intervence

##### *Specializovaná PI u SSc byla zaměřená na oblast rukou a obličeje*

*Frekvence:* 2x týdně 60 min PI a 30 min ergoterapie na ambulantním oddělení RÚ + 5x týdně 30 min domácí cvičení (dle instruktáže a skript).

*Intenzita:* přizpůsobena aktuálnímu stavu.

Skladba jednotky PI:

1. Zahřátí infračervenou lampou (15 min): v oblasti obličeje, horních končetin (HKK), trupu a krční páteře (Cp).
2. Pohybová intervence (45 min):
  - a. Manuální lymfodrenáž (oblast HKK);
  - b. \*Masáž/míčkování (oblast obličeje);
  - c. Řasení kůže (v oblasti obličeje, rukou a předloktí, Cp);
  - d. Ovlivnění fascie (oblast obličeje, skalpu, předloktí, Cp);
  - e. \*Pasivní dynamická cvičení – pasivní strečink a postizometrická relaxace (PIR) s následným strečinkem (oblast obličeje, rukou a předloktí, Cp);
  - f. Mobilizace/manipulace kloubů (temporomandibulární kloub, oblast HKK a Cp);
  - g. Pasivní statická cvičení – aktivní strečink s použitím reflexních vztahů z léčebných postupů technik PNF (proprioceptivní neuromuskulární facilitace) → protahování se skládá ze tří postupných kroků: kontrakce – relaxace – protažení – (oblast HKK a Cp);
  - h. Posilovací cvičení zaměřené na udržení funkce ruky – metoda PNF a pomocí použití rehabilitačních pomůcek;
  - i. \*Cvičení na udržení mimiky v oblasti obličeje – nácvik verbální a nonverbální komunikace a přehnané grimasování;
3. \*Ergoterapie 30 min (oblast rukou) – nácvik jemné motoriky, úchopu a soběstačnosti.

\* Obsah domácí cvičební jednotky.

***Specializovaná PI u IZM byla zaměřená na funkční ADL trénink (ADL, activities of daily living, všední denní činnosti), stabilitu a posílení proximálních svalových skupin a hlubokého stabilizačního systému páteře (HSSP)***

*Frekvence:* 2x týdně 60 min PI na ambulantním oddělení RÚ + 5x týdně 30 min domácí cvičení (dle instruktáže a skript).

*Intenzita:* dle aktuální úrovně zdatnosti.

Intenzita byla nastavena k udržení středního stupně zatížení (tj. 60-70 % maximální srdeční frekvence [SFmax]), podle toho, jak se jedinec adaptoval na zátěž, podle celkového stavu a stavu kardiovaskulárního systému. Intenzita zátěže byla kontrolována použitím rovnice  $SF_{max} = 220 - \text{věk}$  pro orientační výpočet maximální srdeční frekvence (SFmax). Dále byla intenzita řízena podle subjektivního hodnocení tréninku použitím Borgovy škály RPE (Rating of Perceived Exertion, hodnocení vnímání vyčerpání, tabulka 4), s udržením hodnot mezi 11-13, které by měly odpovídat lehké až poněkud namáhavé zátěži a 60-70 %  $VO_2\text{max}$  (maximální rychlost spotřeby kyslíku, tj. ukazatel aerobní výkonnosti) – tj. bezpečná intenzita (CHALOUPKA et al., 2006; NOVOTNÝ et al., 2013). Dále při nastavení intenzity bylo přihlíženo k aktuální bolesti, únavě a dušnosti, které jsme hodnotili na vizuální analogové škále od 1-10 (\* = maximum) (tabulka 5) (NOVOTNÝ et al., 2013), a ke schopnosti mluvit při cvičení (tabulka 6) (NOVOTNÝ et al., 2013).

**Tabulka 4.** Borgova škála pro pocit zátěže

Číselná hodnota	Slovní hodnota
6	
7	velmi velmi lehká
8	
9	velmi lehká
10	
11	lehká
12	
13	poněkud namáhavá
14	
15	namáhavá
16	
17	velmi namáhavá
18	
19	velmi velmi namáhavá
20	

**Tabulka 5.** Analogová škála 0-10 pro pocit bolesti a dušnosti

Číselná hodnota	Slovní hodnota
0	žádná
0,5	velmi velmi slabá
1	velmi slabá
2	lehká
3	střední
4	poněkud silná
5	silná
6	
7	velmi silná
8	
9	
10	velmi velmi silná
*	maximální

**Tabulka 6.** Test mluvení („Test du parler“) a únavy

Test mluvení je test pro nalezení nebo ověření určité intenzity zatížení organismu při vytrvalostní (aerobní) zátěži: S rostoucí intenzitou zátěže se zvyšuje ventilace a člověk při určité intenzitě přestává být schopen souvislého mluvení. V tom okamžiku intenzita přibližně odpovídá úrovni prvního ventilačního prahu.

Při přetrvávající únavě nebo při nemoci se ztrácí schopnost souvislé řeči již při nižší zátěži, pomalejším pohybu atd.

Skladba jednotky PI:

1. ADL trénink – 1. cvičební den v týdnu a obsah domácí cvičební jednotky:
  - Zahřívací část – chůze po rovině, chůze po schodech cca 5-10 min.
  - Uvolňovací cvičení (5 min) – příprava jednotlivých kloubů na následující protažení, uvolnění kloubů (kyvadlové, krouživé pohyby).
  - Strečink – s cílem připravit podpůrně pohybový aparát a aktivizovat organismus
    - Návčik všedních denních činností (ADL, activities of daily living) při schopnosti udržet stabilizovaný trup a centrované postavení v kloubech, a opakování dle zdatnosti cvičence s cílem zvyšovat počet opakování cviku (po případě dobrovolné maximální opakování) a modifikace cviku s dopomocí pokud cvičenec provedení pohybu nezvládá.

- a. z lehu do pozice na všechny čtyři,
  - b. z pozice na všech čtyřech do tripodu a z tripodu do stoje,
  - c. ze sedu na židli do stoje (dle zdatnosti cvičence postupné snižování výšky židle), nácvik dřepu,
  - d. „čapí chůze“ nebo „pochodování“ (vestoje a vsedě),
  - e. nácvik manipulace s břemeny (hlubší dřep do stoje s použitím overballu nebo pomůcek s různou zátěží),
  - f. nácvik věšení prádla, česání, zapínání podprsenek (s použitím overballu nebo pomůcek s různou zátěží) vestoje a vleže, podle zdatnosti cvičence,
  - g. izometrické posilování adduktorů kyčelního kloubu (s použitím overballu nebo gymballu),
  - h. cvičení zaměřené na hluboký stabilizační systém.
- Zklidnění – relaxační dechová cvičení a strečink.
2. Intenzivní posilování proximálních svalových skupin – 2. cvičební den v týdnu:
- Zahřívací část – jízda na rotopedu a veslovací trenažer (5-10 min).
  - Uvolňovací cvičení (5 min) – příprava jednotlivých kloubů na následující protažení, uvolnění kloubů (kyvadlové, krouživé pohyby).
  - Strečink – s cílem připravit podpůrně pohybový aparát a aktivizovat organismus.
  - Posilování zaměřené na proximální svalové skupiny dolních a horních končetin a trupu:
    - 50-70 % maximální váhy,
    - 10-15 opakování (případně dobrovolné maximální opakování),
    - 3 série,
    - 30-60 s pauza mezi sériemi.
  - Cvičení zaměřené na stabilitu (s použitím přístroje ProprioSphere).
  - Zklidnění – závěrečný strečink.



## 4. 5 Získávání měřených hodnot (výzkumné metody)

V definovaném období (týden 0, 12, 24, 48) bylo provedeno vyšetření pacientů lékařem (buď odborníkem na SSc nebo odborníkem na IZM), dvěma fyzioterapeuty (disertandem – tj. nezaslepeným hodnotitelem provádějícím PI a jedním nezávislým fyzioterapeutem zaslepeným vůči PI) a pacienti vyplnili sadu připravených dotazníků.

### 4. 5. 1 Zhodnocení míry postižení a disability u pacientů se SSc

Pro zhodnocení míry postižení a disability u pacientů se SSc existuje několik pro SSc specifických validovaných škál/dotazníků a několik standardizovaných testů s prokázanou senzitivitou na změnu, které jsme v tomto projektu použili. Mezi ně patří:

#### 1. *Hodnoceno lékařem (objektivně):*

- Základní fyzikální vyšetření včetně modifikovaného Rodnanova kožního skóre (mRSS, rozsah celkového skóre od 0 [tj. nejmenší rozsah/intenzita postižení] do 51 [tj. největší rozsah/intenzita postižení]) (POPE et al., 1995),
- European Scleroderma Study Group (ESSG) disease activity index (kompozitní skóre hodnotící aktivitu nemoci v 10 kategoriích s celkovým skóre od 0 [tj. žádná aktivita nemoci] do 10 [tj. maximální aktivita nemoci], přičemž skóre  $\geq 3$  znamená aktivní nemoc) (VALENTINI et al., 2003),
- International Scleroderma Study Group Revised Preliminary SSc Severity Scale (kompozitní skóre hodnotící závažnost postižení způsobené základním onemocněním v 9 kategoriích – celkové příznaky, periferní cévy, kůže, klouby/šlachy, svaly, gastrointestinální trakt, plíce, srdce, ledviny – na škále od 0 [tj. normální/žádné postižení] do 4 [tj. orgánové selhání]) (MEDSGER et al., 2003).

#### 2. *Hodnoceno pacientem (subjektivně):*

- Health assessment questionnaire – Disability Index (HAQ-DI, dotazník pro pacienta hodnotící funkční schopnost, rozsah skóre od 0 [tj. nejlepší funkční schopnost] do 3 [tj. nejhorší funkční schopnost]) (RANNOU et al., 2007),
- Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ, dotazník pro pacienta hodnotící funkční schopnost se zaměřením na potřeby a omezení

pacientů se SSc, rozsah celkového skóre od 0 [tj. nejlepší funkční schopnost] do 100 [tj. nejhorší funkční schopnost]) (RANNOU et al., 2007),

- Medical outcomes short form-36 (SF-36, dotazník pro pacienta hodnotící kvalitu života v 8 doménách, rozsah skóre od 0 [tj. nejhorší kvalita života] do 100 [tj. nejlepší kvalita života]) (RANNOU et al., 2007),
- Beck's Depression Inventory-II (BDI-II, dotazník pro pacienta hodnotící depresi, rozsah skóre od 0 [tj. nejmenší deprese] do 63 [tj. největší deprese]) (WANG & GORENSTEIN, 2013),
- Fatigue Impact Scale (FIS, dotazník pro pacienta hodnotící únavu, rozsah skóre od 0 [tj. nejmenší/žádná únava] do 160 [tj. největší únava]) (DITTNER et al., 2004),
- Fatigue Severity Scale (FSS, dotazník pro pacienta hodnotící únavu, rozsah skóre od 0 [tj. nejmenší/žádná únava] do 63 [tj. největší únava]) (DITTNER et al., 2004),
- Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF, dotazník pro pacienta hodnotící únavu, rozsah skóre od 1 [tj. nejmenší/žádná únava] do 50 [tj. největší únava]) (DITTNER et al., 2004),
- Human Activity Profile (HAP, dotazník pro pacienta hodnotící schopnost provádět pohybovou aktivitu podle narůstající wattové zátěže; v disertaci je pro zjednodušení uváděno pouze adjustované skóre aktivity [HAP-AAS], rozsah skóre od 0 [tj. schopnost provádět nejméně náročnou/žádnou pohybovou aktivitu] do 94 [tj. schopnost provádět nejnáročnější pohybovou aktivitu]) (DAVIDSON & DE MORTON, 2007),
- Cochin hand function scale (CHFS, dotazník pro pacienta hodnotící funkci ruky, rozsah skóre od 0 [tj. nejlepší funkce] do 90 [tj. nejhorší funkce]) (RANNOU et al., 2007),
- Mouth handicap in systemic sclerosis (MHISS, dotazník pro pacienta hodnotící postižení úst u SSc, rozsah skóre od 0 [tj. žádné postižení] do 48 [tj. nejzávažnější postižení]) (MOUTHON et al., 2007).

### *3. Hodnoceno fyzioterapeutem (objektivně):*

- Finger to Palm (FTP, měřitelná vzdálenost v cm od špičky distálního článku 3. prstu ruky k palmární straně distální hlavičky 3. metakarpu, měří se při plné extenzi 3. prstu a dále při plné flexi ve všech článcích 3. prstu ruky) (TOROK et al., 2010),
- delta Finger to Palm ( $\Delta$ FTP, rozdíl v cm mezi FTP v extenzi a FTP ve flexi) (TOROK et al., 2010),
- Hand and mobility in scleroderma (HAMIS, test hodnotící funkci ruky u SSc, rozsah skóre pro každou ruku od 0 [tj. nejlepší funkce] do 27 [tj. nejhorší funkce]) (SANDQVIST & EKLUND, 2000),
- ústní apertura (vzdálenost v cm mezi rty a dále mezi horními a dolními řezáky při maximálním otevření úst) (MOUTHON et al., 2007).

### *4. Hodnoceno přístrojem (objektivně):*

- Hydraulický ruční dynamometr (Baseline 300lb ER Digital LCD Hydraulic Hand Dynamometer), s rozsahem měření 0-135 kg, měřena síla stisku ruky (dominantní/nedominantní) a úchopu mezi palcem a jednotlivými zbývajících prsty ruky, dle instrukcí dodavatele).

## **4. 5. 2 Zhodnocení míry postižení a disability u pacientů s IZM**

Pro zhodnocení míry postižení a disability u pacientů s IZM existuje několik pro IZM specifických validovaných škál/dotazníků a několik standardizovaných testů s prokázanou senzitivitou na změnu, které jsme v tomto projektu použili. Mezi ně patří:

### *1. Hodnoceno lékařem (objektivně):*

- Základní fyzikální vyšetření,
- Myositis Intention to Treat Activity Index (MITAX, kompozitní skóre hodnotící aktivitu nemoci pomocí semikvantitativního hodnocení v 7 kategoriích – celkové projevy, kožní, skeletální, gastrointestinální, plicní, kardiální, svalové postižení – s celkovým skóre od 0 [tj. žádná aktivita nemoci] do 1 [tj. maximální aktivita nemoci]) (RIDER et al., 2011),
- Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales (MYOACT, kompozitní skóre hodnotící aktivitu nemoci pomocí vizuální analogové škály

v 6 kategoriích – celkové projevy, kožní, skeletální, gastrointestinální, plicní, kardiální postižení – s celkovým skóre od 0 [tj. žádná aktivita nemoci] do 1 [tj. maximální aktivita nemoci]) (RIDER et al., 2011),

- Myositis Damage Index (MDI, kompozitní škála hodnotící závažnost poškození způsobeného základním onemocněním pomocí vizuální analogové škály v 11 kategoriích/specifických manifestací pro poškození jednotlivých orgánových systémů; pro zjednodušení je v disertaci uvedeno MDI Severity score v hodnotách od 0 [tj. nejnižší míra poškození] do 1 [tj. nejvyšší míra postižení]) (RIDER et al., 2011).

## 2. *Hodnoceno pacientem (subjektivně):*

- HAQ-DI (RIDER et al., 2011),
- SF-36 (RIDER et al., 2011),
- BDI-II (WANG & GORENSTEIN, 2013),
- FIS (DITTNER et al., 2004),
- FSS (DITTNER et al., 2004),
- MAF (DITTNER et al., 2004),
- HAP (DAVIDSON & DE MORTON, 2007).

## 3. *Hodnoceno fyzioterapeutem (objektivně):*

- Manual Muscle Test-8 (MMT-8, test hodnotící svalovou sílu 8 definovaných svalových skupin s celkovým skóre od 0 [tj. minimální/žádná svalová síla] do 80 [tj. maximální svalová síla]) (RIDER et al., 2011),
- Functional Index-2 (FI-2, test hodnotící svalovou vytrvalost u 7 svalových skupin s celkovým skóre od 0 [tj. minimální/žádná svalová vytrvalost] do 100 [tj. maximální svalová vytrvalost] se současným hodnocením svalové námahy podle škály Borg CR-10 se skóre od 0 [tj. minimální/žádná svalová námaha] do 10 [tj. extrémně velká/téměř maximální svalová námaha]) (RIDER et al., 2011).

#### **4. 6 Odběr periferní krve a analýza biochemická, hematologická a biomarkerů aktivity nemoci**

Odběr vzorků periferní krve byl proveden rovněž v definovaném období (týden 0, 12, 24, 48) jak pro účely rutinní biochemické a hematologické analýzy potřebné pro standardní zdravotní péči (např. C-reaktivní protein [CRP], rychlost sedimentace erytrocytů [FW], krevní obraz + diferenciální rozpočet, ionty, jaterní a renální parametry, moč chemicky + sediment, kreatinkináza [CK], laktát dehydrogenáza [LD], myoglobin), tak pro účely uchování vzorků sér, plazmy a RNA v Bance biologického materiálu RÚ (při teplotě -80 °C) za účelem stanovení koncentrace vybraných markerů aktivity onemocnění (etablovaných i potenciálních experimentálních pomocí komerčně dostupných souprav ELISA). Tato experimentální část projektu však není součástí této disertace vzhledem k limitaci rozsahu.

#### **4. 7 Zpracování a analýza dat**

Pro statistické zpracování dat byly využity základní statistické charakteristiky, jako je aritmetický průměr, střední chyba průměru (SEM), median, mezikvartilové rozpětí (IQR), procentuální vyhodnocení. Normální rozložení hodnot bylo analyzováno pomocí testů Kolmogorov-Smirnov a Shapiro-Wilk. Rozdíly u vybraných parametrů charakteristických pro jednotlivá onemocnění (SSc a IZM) mezi IS a KS v týdnu 0 byly analyzovány pomocí Mann-Whitney U testu (pro spojitě proměnné) a chi-kvadrát testu (pro kategorické proměnné). Pro srovnání jednotlivých parametrů ve vybraných intervalech (měsíc 0, 3, 6, 12) mezi skupinami (IS a KS) byla použita dvoucestná analýza rozptylu pro opakovaná měření (interakce: skupina x čas) ANOVA (two-way repeated measures ANOVA), s následnou analýzou pomocí jednocestné analýzy rozptylu pro opakovaná měření ANOVA (one-way repeated measures ANOVA) v rámci jednotlivých skupin (KS a IS). Testy ANOVA byly provedené jak pro neadjustované hodnoty (jejichž průměr  $\pm$  SEM pro IS i KS je pro přehlednost znázorněn ve spojnicovém grafu pro vybrané parametry), tak pro hodnoty adjustované k nalezeným statisticky významným rozdílům mezi skupinami (IS a KS) před zahájením intervence (tj. v týdnu 0) s LSD post hoc srovnáním:

- u SSc byly nalezeny rozdíly u parametrů: trvání nemoci, FW, mRSS;
- u IZM byly nalezeny rozdíly u parametrů: MMT-8, denní ekvivalentní dávka prednisonu (v mg/den).

Hodnota  $p < 0,05$  byla hodnocena jako statisticky významná.

Pro účely zhodnocení klinického významu u nalezených statisticky významných rozdílů mezi skupinami (IS a KS) bylo použito procentuální zhodnocení relativního zlepšení/zhoršení u jednotlivých parametrů v týdnu 24 (tj. po skončení PI) oproti týdnu 0 (tj. před zahájením PI) s následným zařazením daného pacienta do jedné z 5 kategorií (inspirováno běžně užívanou metodikou v klinických hodnoceních v revmatologii American College of Rheumatology response criteria 20 [ACR20]) (FELSON et al., 1993):

- zlepšení o  $>20\%$
- zlepšení o  $\leq 20\%$  a  $>0\%$
- beze změny stavu, tj. změna o  $0\%$
- zhoršení o  $\leq 20\%$  a  $>0\%$
- zhoršení o  $>20\%$

Rozdíl distribuce procentuálního podílů pacientů v těchto 5 kategoriích (a zejména v kategoriích 1 a 5) mezi IS a KS byl testován pomocí chi-kvadrát testu a pro přehlednost vyjádřen graficky pomocí stromčkového/populačního diagramu.

Grafy byly zpracovány pomocí software GraphPad Prism, verze 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) a pro tvorbu tabulek jsme použili Microsoft Excel MS Office 16. Statistická analýza byla zpracována pomocí software SPSS verze 25 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ve spolupráci se statistikem s bohatou zkušeností v oblasti biomedicínských analýz, konkrétně v oblasti revmatologie Mgr. Martinem Komarcem, Ph.D. z FTVS UK a z 1. LF UK.

## 5. Výsledky

Parametry testované a měřené fyzioterapeutem byly hodnocené dvěma fyzioterapeuty – disertandem (tj. osobou nezaslepenou k PI) a druhým kvalifikovaným fyzioterapeutem zaslepeným k PI. Oba fyzioterapeuti byli společně před zahájením studie zaškoleni k provádění testů a vyšetření dle doporučených postupů k jednotlivým testům a měřením. Naměřené výsledky od obou fyzioterapeutů se statisticky signifikantně nelišily a budou použity pro analýzu shody mezi hodnotiteli (tzv. „inter-observer reliability“) pro potřeby připravovaných publikací. Tato analýza však překračuje stanovený rámec této disertační práce. Z uvedených důvodů zde budou uvedeny pouze výsledky nezávislého fyzioterapeuta zaslepeného k PI. Rovněž zde pro přehlednost a obsahovou limitaci disertační práce a na základě doporučení členů komise státní doktorské zkoušky oborové rady Kinantropologie k obhajobě disertace budou uvedeny pouze stěžejní výsledky vztahující se ke stanoveným hypotézám. Analýza dalších sledovaných parametrů přesahuje rámec této disertační práce a je dokončována pro účely připravovaných publikací.

### 5. 1 Systémová sklerodermie – výsledky

Přehled základní klinické charakteristiky obou skupin (IS i KS) před zahájením PI (tj. měsíc 0) nabízí tabulka 7.

**Tabulka 7.** Základní klinická charakteristika pacientů se SSc

Parametr	Intervenční skupina (n=25)	Kontrolní skupina (n=30)	p-hodnota
Pohlaví: žena/muž, n(%)	22(88)/3(12)	26(87)/4(13)	0,883
Věk, medián (IQR) let	54,0 (50,0 – 59,5)	47,0 (40,0 – 62,3)	0,452
Trvání nemoci, medián (IQR) let	7,0 (2,7 – 13,5)	4,0 (1,2 – 7,3)	<b>0,026</b>
Podtyp SSc: lcSSc/dcSSc, n(%)	14(56)/11(44)	16(53)/14(47)	0,843
Symptomy asociované se SSc, n(%):			
ILD/PAH/DI/PS/PL/	22(88)/4(16)/21(84)/3(12)/4(6/	16(53)/3(10)/16(53)/1(3)/2(7)/	0,017/0,704/0,023/0,330/0,398/
RAF/DU/Ca/A/DS	24(96)/6(24)/1(4)/0(0)/25(100)	29(97)/8(27)/1(3)/2(7)/25(100)	0,679/0,931/1,000/0,499/1,000
Autoprotiátky, n(%):			
ANA/Scl-70/ACA	25(100)/17(68)/3(12)	30(100)/20(67)/6(20)	1,000/1,000/0,489
ESSG index aktivity nemoci, medián (IQR)	3,0 (1,5 – 4,0)	2,3 (1,0 – 3,5)	0,171
mRSS, medián (IQR)	16,0 (11,0 – 29,5)	10,0 (3,5 – 15,3)	<b>0,003</b>
CRP, medián (IQR) mg/l	3,1 (0,9 – 6,9)	4,9 (1,9 – 9,6)	0,128
FW, medián (IQR) mm/h	11,0 (6,0 – 21,0)	21,0 (13,0 – 33,0)	<b>0,006</b>
Současná farmakoterapie, n(%):			
GK/MTX/CYC/AZA/MMF	5(20)/3(12)/2(8)/1(4)/1(4)	13(43)/4(13)/8(27)/3(10)/0(0)	0,147/0,966/0,159/0,624/0,449

**Zkratky:** SSc, systémová sklerodermie; lcSSc, kožně limitovaná SSc; dcSSc, kožně difúzní SSc; IQR, mezikvartilové rozpětí; ILD, intersticiální plicní postžení; PAH, plicní arteriální hypertenze; DI, dysmotilita jícnu; PS, postižení srdce; PL, postižení ledvin; RAF, Raynaudův fenomén; DU, digitální ulcerace; Ca, podkožní kalcifikace; A, artritida; DS, dermoskleróza; ANA, antinukleární protilátky; Scl-70, protilátky proti anti-DNA-topoizomerase I; ACA, anticentromerové protilátky; ESSG, European Scleroderma Study Group; mRSS, modifikované Rodnanovo kožní skóre; CRP, C-reaktivní protein; FW, rychlost sedimentace erytrocytů; GK, glukokortikoidy v nízké dávce (tj., ≤10 mg / den ekvivalentní dávky prednisonu); MTX, metotrexát; CYC, cyklofosamid; AZA, azathioprin; MMF, mykofenolát mofetil.

Jelikož jsme si z výše uvedených důvodů nemohli dovolit pacienty randomizovat, zajímalo nás, jak zásadní rozdíly nalezneme mezi IS a KS. Dle statistické analýzy byly nalezeny významné rozdíly ve třech hlavních klinických parametrech: KS měla oproti IS kratší trvání nemoci, nižší mRSS a vyšší FW, dále méně pacientů s ILD a postižením jícnu (což odpovídá přirozenému průběhu nemoci). Dále jsme našli několik numerických trendů, které však nedosáhly statisticky významného rozdílu, ale stojí za zmínku: u KS byl proti IS nalezen nižší věk, nižší index aktivity ESSG, mírně vyšší CRP a vyšší podíl pacientů léčených glukokortikoidy, cyklofosfamidem a azathioprinem. I přes nemožnost randomizace jsme měli u obou skupin numericky téměř identické zastoupení pohlaví, podtypu SSc (dcSSc/lcSSc) a autoprotilátek (ANA, Scl70). Vzhledem k výše uvedenému proto byla provedená i kompletní statistická analýza všech zásadních parametrů po adjustaci k základním třem statisticky rozdílným parametrům z měření m0, které by na výsledky a zaměření naší PI mohli mít zásadní vliv, tj.: trvání nemoci, mRSS a FW (obr. 13-18b).

Ve srovnání s pozorovaným statisticky významným progresivním zhoršením v KS v období měsíců 0-6 jsme v IS v průběhu PI (tj. období měsíců 0-6) zjistili statisticky významné zlepšení v objektivně měřených testech hodnotících funkci rukou a tváře – konkrétně  $\Delta$ FTP (obr. 13a,b), síle stisku ruky (obr. 14a,b) a v testu HAMIS (obr. 15a,b), dále ve vzdálenosti mezi řezáky a rty (obr. 16a,b) a v subjektivně hodnoceném dotazníku sHAQ (obr. 17a,b) hodnotícím funkční schopnost se zaměřením na potřeby a omezení pacientů se SSc a v dotazníku CHFS (obr. 18a,b) hodnotícím funkci rukou. Toto statisticky významné zlepšení v IS proti KS v období PI (tj. období měsíců 0-6) u neadjustovaných (neboli původně naměřených, tzv. „raw“) hodnot zmíněných parametrů (tj.  $\Delta$ FTP, HAMIS, vzdálenost mezi rty a řezáky, sHAQ) bylo potvrzeno i analýzou hodnot adjustovaných k trvání nemoci, mRSS a FW (obr. 13-18b) – zde bylo toto statisticky významné zlepšení zachováno.

Dosažené zlepšení ve zmíněných parametrech bylo nejen statisticky významné ( $p < 0,05$ ) ale zejména klinicky významné u podstatné části pacientů, jak dokládají statisticky významné rozdíly v distribuci pacientů z IS a KS v pěti předem definovaných kategoriích (zmíněno v metodice) a zejména statisticky významné rozdíly v kategorii zlepšení o  $>20\%$  (obr. 13-18c).



V období sledování (tzv. „follow-up“, tj. měsíc 6-12, tj. po skončení šestiměsíční PI) došlo v IS k statisticky významnému zhoršení nebo stagnaci zmíněných parametrů (obr. 13-18a,b).

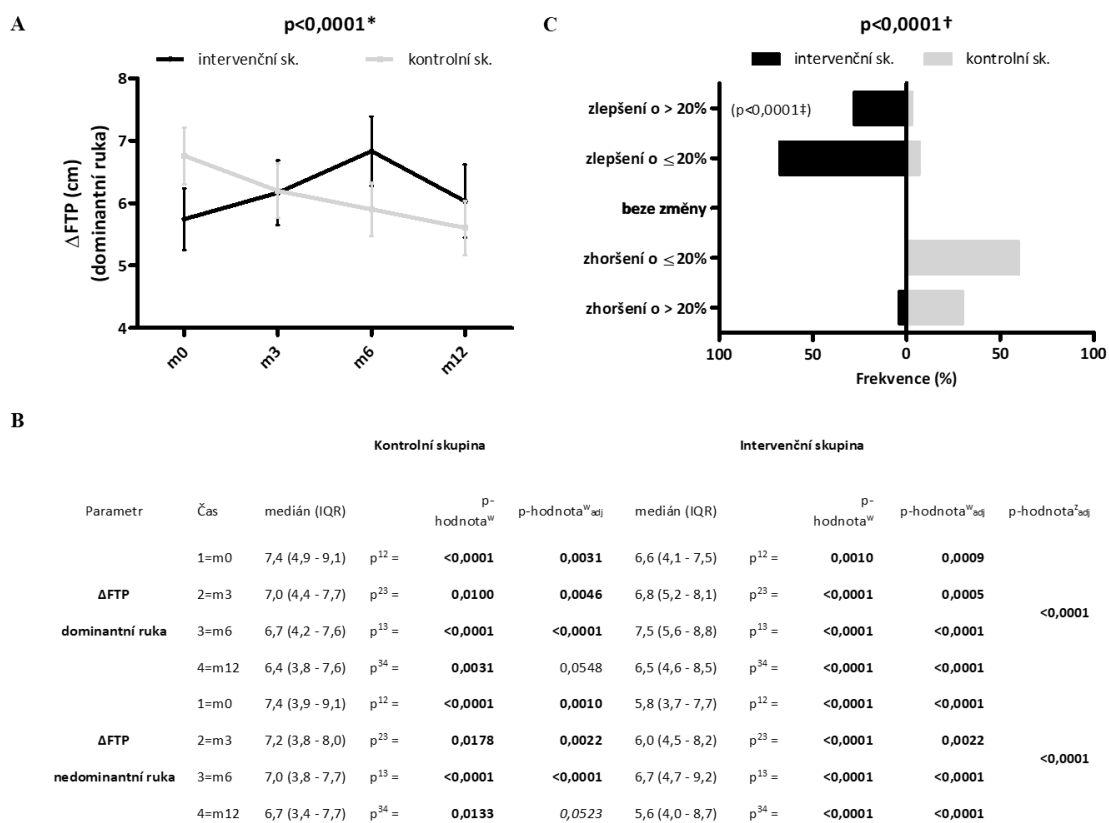
Dále byl pozorován pouze trend numerického zlepšení v IS v období PI (tj. měsíc 0-6) ve srovnání s trendem numerického zhoršení v KS, který ale nedosáhl statistické významnosti, u subjektivně hodnocených parametrů MHISS, HAQ a v některých doménách SF-36 a FIS (obr. 19a-e; zde uvádíme pro přehlednost pouze neadjustované průměry $\pm$ SEM vzhledem k tomu, že další analýzy – klinického významu či adjustace – by byly zbytečné).

Získané výsledky potvrzují hypotézy H1, H2  $\rightarrow$  tedy že PI měla významný pozitivní vliv na objektivně posuzovanou funkci rukou (HAMIS,  $\Delta$ FTP; H1) a tváře (vzdálenost mezi rty a řezáky; H1), sílu stisku rukou (dynamometrie; H1) a subjektivně hodnocenou funkční schopnost (sHAQ – index disability pro SSc, CHFS; H1, H2) u pacientů se SSc. Bohužel tento efekt zlepšení se po skončení PI v období sledování neudržel. Nicméně jsme také dosáhli numerické zlepšení (avšak statisticky nevýznamné) u subjektivně hodnocené funkce tváře (MHISS; H1), funkční schopnosti (HAQ – index disability; H1, H2), kvality života (SF-36; H3) a únavy (FIS; H4). Naopak stran hypotézy H5  $\rightarrow$  pozitivní vliv pohybové intervence na depresi (BDI-II) nebyl u SSc prokázán.

V textu zmíněné výsledky jsou pro přehlednost znázorněné v následujících grafech a tabulkách (obr.13-19).

**Obrázek 13:** Funkce ruky –  $\Delta$ FTP (delta Finger to Palm, cm).

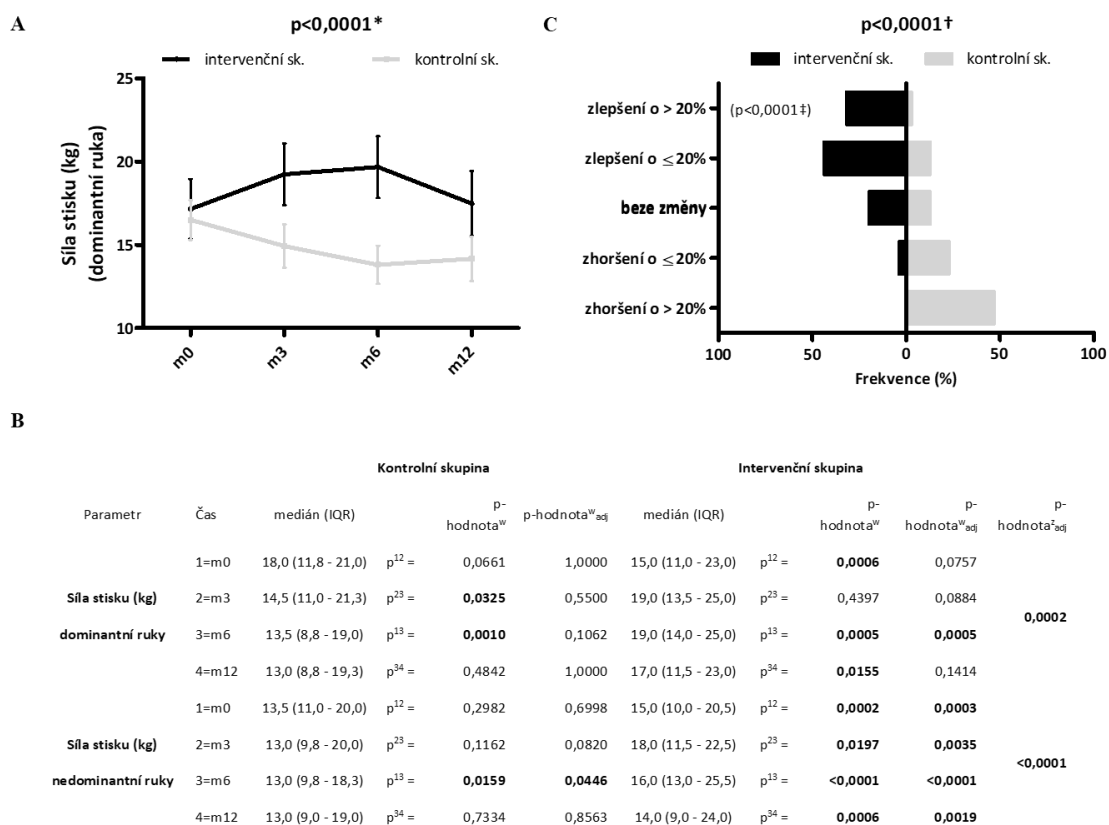
- (A) dominantní ruka: meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr $\pm$ SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) dominantní i nedominantní ruka: neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) dominantní ruka: rozdíl (p-hodnota†) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota‡) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Zkratky:**  $\Delta$ FTP, delta finger to palm; IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota\* – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence); p<sup>12</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 2; p<sup>13</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 3; p<sup>14</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 4; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání mezi dvěma skupinami pomocí two way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0

**Obrázek 14:** Funkce ruky – síla stisku ruky (kg).

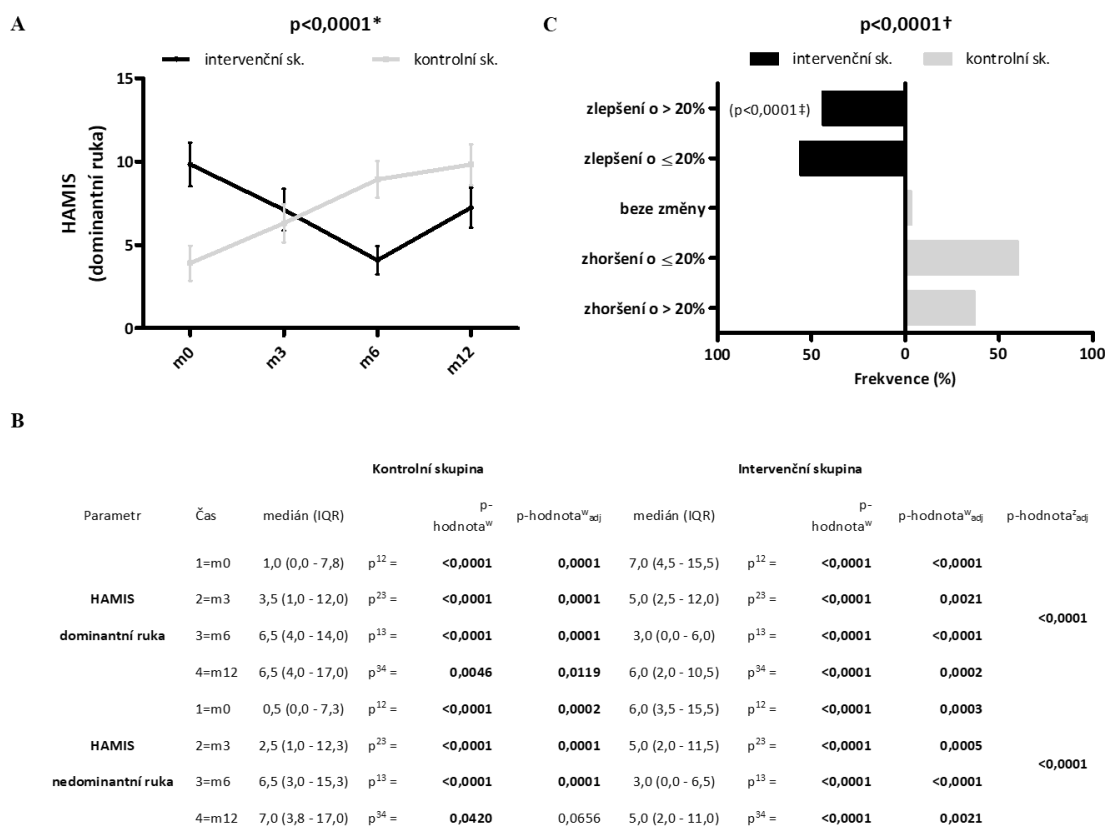
- (A) dominantní ruka: meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) dominantní i nedominantní ruka: neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) dominantní ruka: rozdíl (p-hodnota<sup>†</sup>) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota<sup>†</sup>) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Zkratky:** IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota<sup>w</sup> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence); p<sup>12</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 2; p<sup>23</sup> – rozdíl mezi časem 2 a časem 3; p<sup>13</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 3; p<sup>14</sup> – rozdíl mezi časem 3 a časem 4; p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub> srovnání mezi dvěma skupinami pomocí two way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0

**Obrázek 15:** Funkce ruky – HAMIS (test Hand Mobility in Scleroderma).

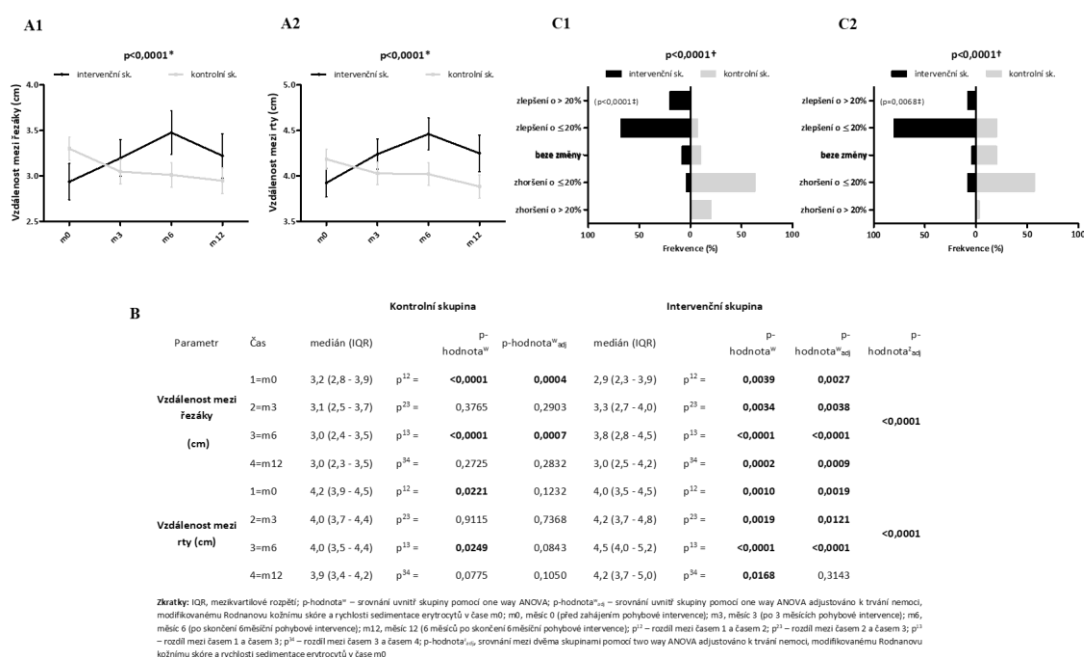
- (A) dominantní ruka: meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) dominantní i nedominantní ruka: neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) dominantní ruka: rozdíl (p-hodnota†) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota†) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Zkratky:** HAMIS, hand mobility in scleroderma; IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota<sup>w</sup> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence); p<sup>12</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 2; p<sup>23</sup> – rozdíl mezi časem 2 a časem 3; p<sup>13</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 3; p<sup>34</sup> – rozdíl mezi časem 3 a časem 4; p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub> – srovnání mezi dvěma skupinami pomocí two way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0

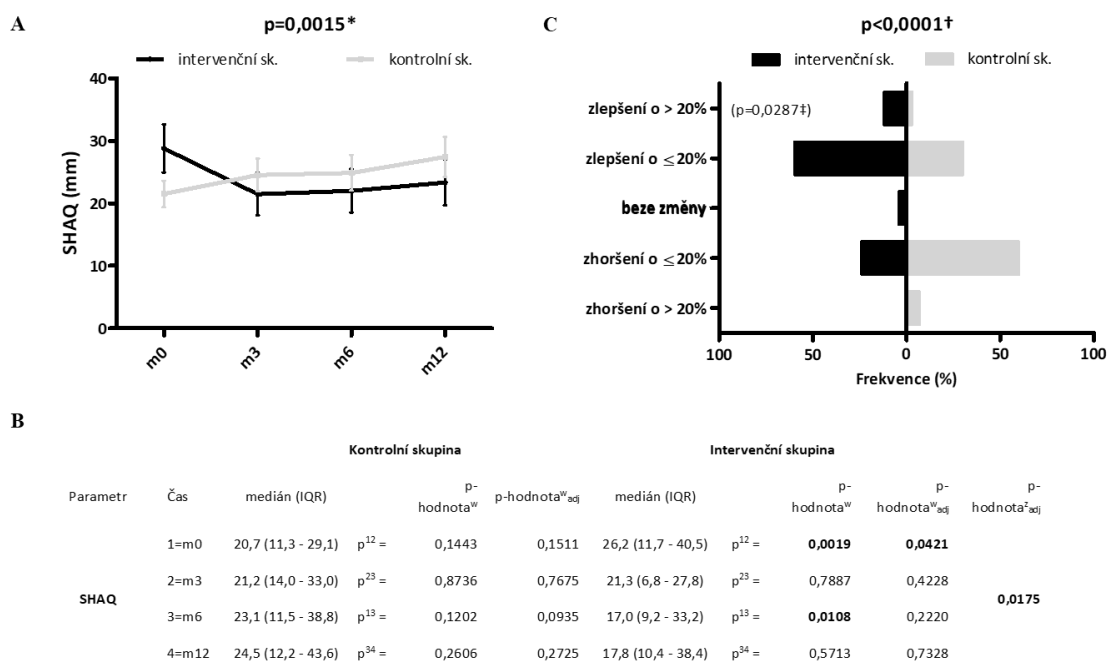
**Obrázek 16:** Funkce úst/tváře – vzdálenost mezi řezáky/rty (cm).

- (A1) vzdálenost mezi řezáky, (A2) vzdálenost mezi rty: meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) vzdálenost mezi řezáky, vzdálenost mezi rty: neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C1) vzdálenost mezi řezáky, (C2) vzdálenost mezi rty: rozdíl (p-hodnota†) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota†) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Obrázek 17:** Funkční schopnost – sHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire).

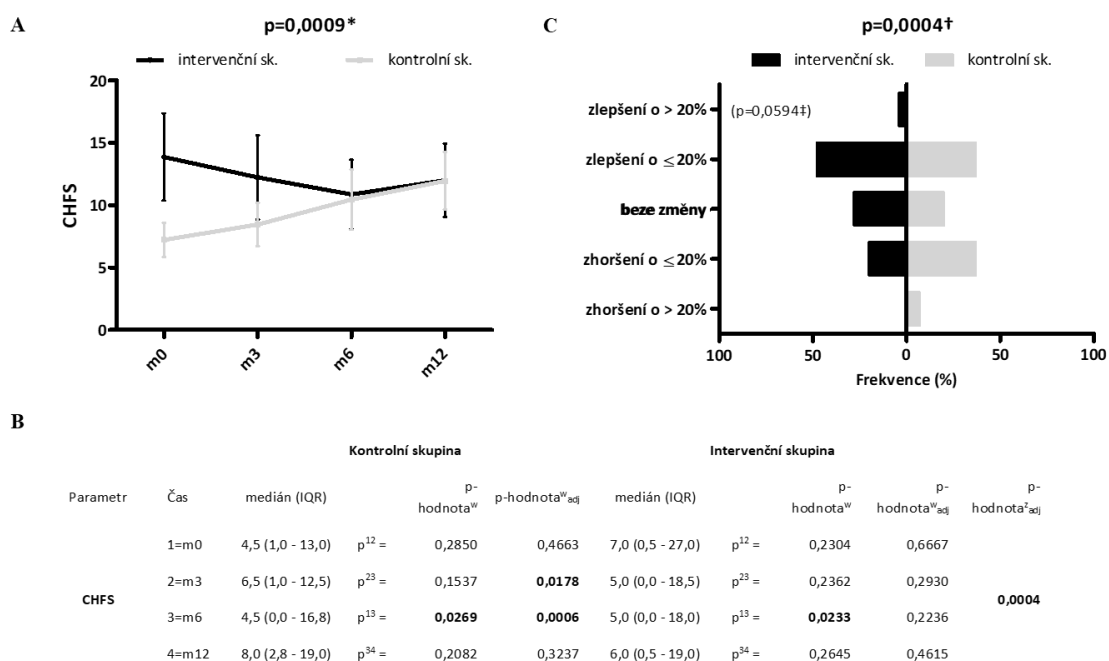
- (A) meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) rozdíl (p-hodnota<sup>†</sup>) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota<sup>‡</sup>) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Zkratky:** SHAQ, scleroderma health assessment questionnaire; IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota<sup>w</sup> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence);  $p^{12}$  – rozdíl mezi časem 1 a časem 2;  $p^{23}$  – rozdíl mezi časem 2 a časem 3;  $p^{13}$  – rozdíl mezi časem 1 a časem 3;  $p^{14}$  – rozdíl mezi časem 3 a časem 4; p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>, srovnání mezi dvěma skupinami pomocí two way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0

**Obrázek 18:** Funkce ruky – CHFS (Cochin Hand Function Scale).

- (A) meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) rozdíl (p-hodnota†) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota‡) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.

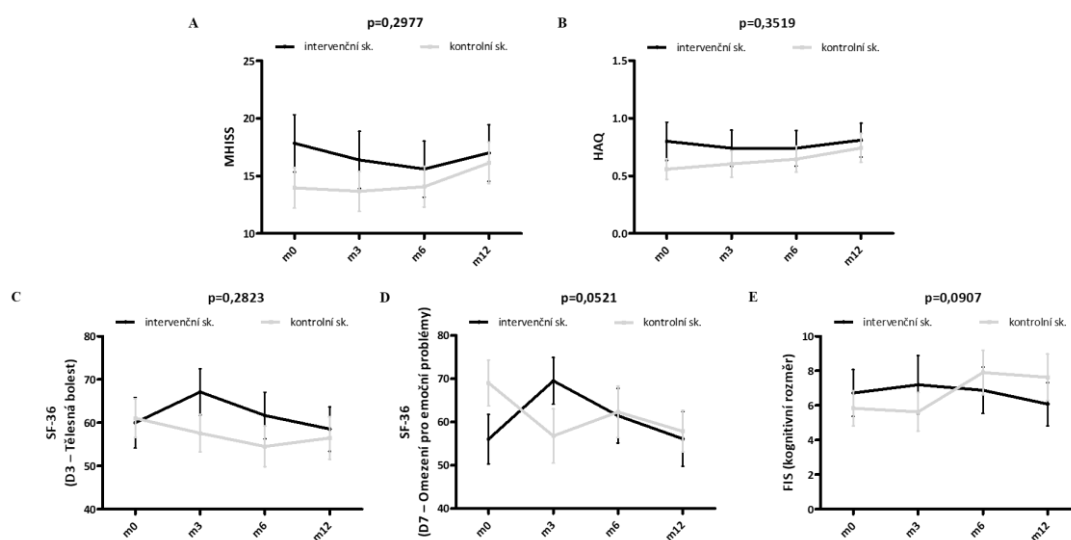


**Zkratky:** CHFS, Cochin hand function scale; IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota<sup>w</sup> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence);  $p^{12}$  – rozdíl mezi časem 1 a časem 2;  $p^{13}$  – rozdíl mezi časem 2 a časem 3;  $p^{23}$  – rozdíl mezi časem 1 a časem 3;  $p^{34}$  – rozdíl mezi časem 3 a časem 4; p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>, srovnání mezi dvěma skupinami pomocí two way ANOVA adjustováno k trvání nemoci, modifikovanému Rodnanovu kožnímu skóre a rychlosti sedimentace erytrocytů v čase m0

**Obrázek 19:** Funkce úst/tváře (MHISS), funkční schopnost (HAQ), kvalita života (SF-36), únava (FIS).

Meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*) pro:

- (A) MHISS – Mouth Handicap in Systemic Sclerosis;
- (B) HAQ – Health Assessment Questionnaire;
- (C) SF-36 – Medical Outcomes Short Form-36: Doména 3 – Tělesná bolest;
- (D) SF-36 – Medical Outcomes Short Form-36: Doména 7 – Omezení pro emoční problémy;
- (E) FIS – Fatigue Impact Scale: Kognitivní rozměr.





## 5. 2 Idiopatické zánětlivé myopatie – výsledky

Přehled základní klinické charakteristiky obou skupin (IS i KS) před zahájením PI (tj. měsíc 0) nabízí tabulka 8.

**Tabulka 8.** Základní klinická charakteristika pacientů s IZM

Parametr	Intervenční skupina (n=27)	Kontrolní skupina (n=23)	p-hodnota
Pohlaví: žena/muž, n(%)	22(81)/5(19)	21(91)/2(9)	0,429
Věk, medián (IQR) let	56,0 (41,0 – 68,0)	58,0 (52,0 – 65,0)	0,513
Trvání nemoci, medián (IQR) let	6,0 (2,0 – 9,4)	2,8 (1,4 – 8,3)	<b>0,266</b>
Podtyp IZM: PM/DM/CADM/IMNM, n(%)	12(44)/8(30)/2(7)/5(19)	10(44)/10(44)/1(4)/2(8)	0,064
Symptomy asociované s IZM, n(%)			
SS/ED/KE/RM/RAF/A/ILD/SP	27(100)/5(19)/2(7)/1(4)/3(11)/1(4)/9(33)/4(15)	23(100)/7(30)/4(17)/3(13)/7(30)/1(4)/7(30)/5(22)	1,000/0,319/0,379/0,306/0,081/1,000/1,000/0,477
Autoprotilátky, n(%)			
ANA/Mi-2/p155-140/CADM-140/SAE/p140/SRP/Jo-1/PM-Scl/snRNP/Ku/Ro	17(63)/2(7)/0(0)/0(0)/0(0)/2(7)/1(4)/3(11)/2(7)/2(7)/2(7)/11(41)	14(61)/1(4)/2(9)/1(4)/1(4)/1(4)/2(9)/7(30)/2(9)/0(0)/0(0)/8(35)	1,000/1,000/0,186/0,437/0,437/1,000/0,574/0,081/1,000/1,000/0,497/1,000
MMT-8, medián (IQR)	56,0 (48,0-65,0)	64,0 (55,0-71,0)	<b>0,024</b>
MITAX, medián (IQR)	0,2 (0,1 – 0,3)	0,2 (0,1 – 0,4)	0,120
MDI, medián (IQR)	0,1 (0,0 – 0,1)	0,1 (0,0 – 0,1)	0,355
CRP, medián (IQR) mg/l	3,0 (1,7 – 4,6)	4,1 (1,4 – 8,2)	0,403
FW, medián (IQR) mm/h	13,0 (7,0 – 26,0)	15,0 (9,0 – 30,0)	0,550
CK, medián (IQR) µkat/l	4,0 (1,8 – 8,9)	1,3 (0,8 – 3,9)	<b>0,005</b>
LD, medián (IQR) µkat/l	4,0 (3,5 – 4,9)	3,7 (3,4 – 4,7)	0,626
Myoglobin, medián (IQR) µg/l	112,3 (67,0 – 299,5)	78,0 (47,6 – 128,2)	0,108
Současná ekvivalentní dávka prednisonu, medián (IQR) mg/den	6,0 (1,3-10,0)	15,0 (5,0-30,0)	<b>0,021</b>
Současná farmakoterapie, n(%)			
GK/MTX/CYC/AZA/CSA/LEF/MMF/SAS/HQ/TAC/RTX/IViG	22(81)/10(37)/0(0)/7(26)/4(15)/0(0)/2(7)/1(4)/0(0)/1(4)/0(0)/0(0)	22(96)/7(30)/1(4)/2(9)/2(9)/2(9)/0(0)/0(0)/1(4)/0(0)/0(0)/0(0)	0,199/0,767/0,460/0,152/0,674/0,207/0,493/1,000/0,460/1,000/1,000/1,000

**Zkratky:** IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; PM, polymyozitida; DM, dermatomyozitida; CADM, dermatomyozitida asociovaná s nádory; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; SS, svalová slabost; DJ, dysmotilita jícnu; KE, kožní exantém; RM, ruce mechanika; RAF, Raynaudův fenomén; A, artritida; ILD, intersticiální plicní postižení; PS, postižení srdce; ANA, antinukleární protilátky; Mi-2, protilátky proti jaderné helikáze 218/240 kDa; p155-140, protilátky proti TIF1 (transcription factor-1); CADM-140, protilátky proti MDA5 (antigen associated with melanoma differentiation); SAE, protilátky proti SUMO1 (small ubiquitin-like activating enzyme); p140, protilátky proti NXP2 (nuclear matrix protein); SRP, protilátky proti SRP (signal recognition particles); Jo-1, protilátky proti histidyl-tRNA syntetáze; PM-Scl, protilátky proti Pm-Scl (anti-core complex 11-16 proteins); snRNP, protilátky proti malým nukleárním ribonukleoproteinům; Ku, protilátky proti Ku (nukleární podjednotka DNA-protein kinázy); Ro, protilátky proti Ro (52 / 60kDa, cytoplasmická RNA a asociované peptidy); MMT-8, manuální svalový test osmi svalových skupin; MITAX, myositis intention to treat activity index; MDI, myositis damage index; CRP, C-reaktivní protein; FW, rychlost sedimentace erytrocytů; CK, kreatinináza; LD, laktátdehydrogenáza; GK, glukokortikoidy; MTX, metotrexát; CYC, cyklofosfamid; AZA, azathioprin; CSA, cyclosporin A; LEF, leflunomid; MMF, mykofenolát mofetil; SAS, sulfasalazin; HQ, hydroxychlorochin; TAC, takrolimus; RTX, rituximab; IViG, intravenózní imunoglobuliny.

Jelikož jsme si z výše uvedených důvodů nemohli dovolit pacienty randomizovat, zajímalo nás, jak zásadní rozdíly nalezneme mezi IS a KS. Dle statistické analýzy byly nalezeny významné rozdíly ve třech hlavních klinických parametrech: KS měla oproti IS vyšší MMT-8, nižší CK a vyšší současnou denní ekvivalentní dávku prednisonu (co je v souladu s klinickým průběhem u kratšího trvání onemocnění – zmíněno dále). Dále jsme našli několik numerických trendů, které však nedosáhly statisticky významného rozdílu, ale stojí za zmínku: u KS bylo proti IS nalezeno kratší trvání nemoci, rozdílné zastoupení v pozitivitě anti-p155-140 a anti-Jo1 protilátek, nižší myoglobin a numerické rozdíly v současné léčbě glukokortikoidy a imunosupresivní terapií. I přes nemožnost randomizace jsme měli u obou skupin numericky srovnatelné zastoupení pohlaví, podtypů IZM (PM/DM/CADM/IMNM) a většiny autoprotilátek (ANA a pro IZM specifické či asociované protilátky). Vzhledem k výše uvedenému proto byla provedena i kompletní statistická analýza všech zásadních parametrů po adjustaci k základním dvěma statisticky rozdílným parametrům z měření m0, které by

na výsledky a zaměření naší PI mohli mít zásadní vliv, tj.: MMT-8 a současná denní ekvivalentní dávka prednisonu (obr. 20-23b).

Pozn.: Vzhledem k potenciálnímu překryvu MMT-8 a CK bylo zvažováno přidání CK coby třetího parametru k adjustaci. Výsledky provedené kontrolní analýzy však prokázaly, že ani přidání CK k MMT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu, ani přidání dalších zásadních parametrů jako aktivita (MITAX) nebo trvání nemoci, zásadně nezměnilo výstupy analýz po adjustaci (tj. nedošlo k vymizení statisticky významných rozdílů uvedených v obr. 20-23b). Pro zjednodušení proto dále uvádíme jen nejjednodušší platný model s adjustací pouze k MMT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu.

Ve srovnání s pozorovaným statisticky významným progresivním zhoršením v KS v období měsíců 0-6 jsme v IS v průběhu PI (tj. období měsíců 0-6) zjistili statisticky významné zlepšení v objektivně měřených testech hodnotících svalovou výdrž – FI-2 (obr. 20a,b), svalovou sílu – MMT-8 (obr. 21a,b), dále v subjektivně hodnocené funkční schopnosti – HAQ (obr. 22a,b) a depresi – BDI-II (obr. 23a,b). Toto statisticky významné zlepšení v IS proti KS v období PI (tj. období měsíců 0-6) u neadjustovaných (neboli původně naměřených, tzv. „raw“) hodnot zmíněných parametrů (tj. FI-2, MMT-8, HAQ, BDI-II) bylo potvrzeno i analýzou hodnot adjustovaných k MMT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu (obr. 20-23b) – zde bylo toto statisticky významné zlepšení zachováno.

Pozn.: V případě parametru MMT-8 nelze adjustovat k samotnému MMT-8 – zde byla adjustace pouze k denní ekvivalentní dávce prednisonu.

Dosažené zlepšení ve zmíněných parametrech bylo nejen statisticky významné ( $p < 0,05$ ) ale zejména klinicky významné u podstatné části pacientů, jak dokládají statisticky významné rozdíly v distribuci pacientů z IS a KS v pěti předem definovaných kategoriích (zmněno v metodice) a zejména statisticky významné rozdíly v kategorii zlepšení o  $>20\%$  (obr. 20-23c).

V období sledování (tzv. „follow-up“, tj. měsíc 6-12, tj. po skončení šestiměsíční PI) došlo v IS k statisticky významnému zhoršení nebo stagnaci zmíněných parametrů (obr. 20-23a,b).

Dále byl pozorován pouze trend numerického zlepšení v IS v období PI (tj. měsíc 0-6) ve srovnání s trendem numerického zhoršení v KS, který ale nedosáhl statistické

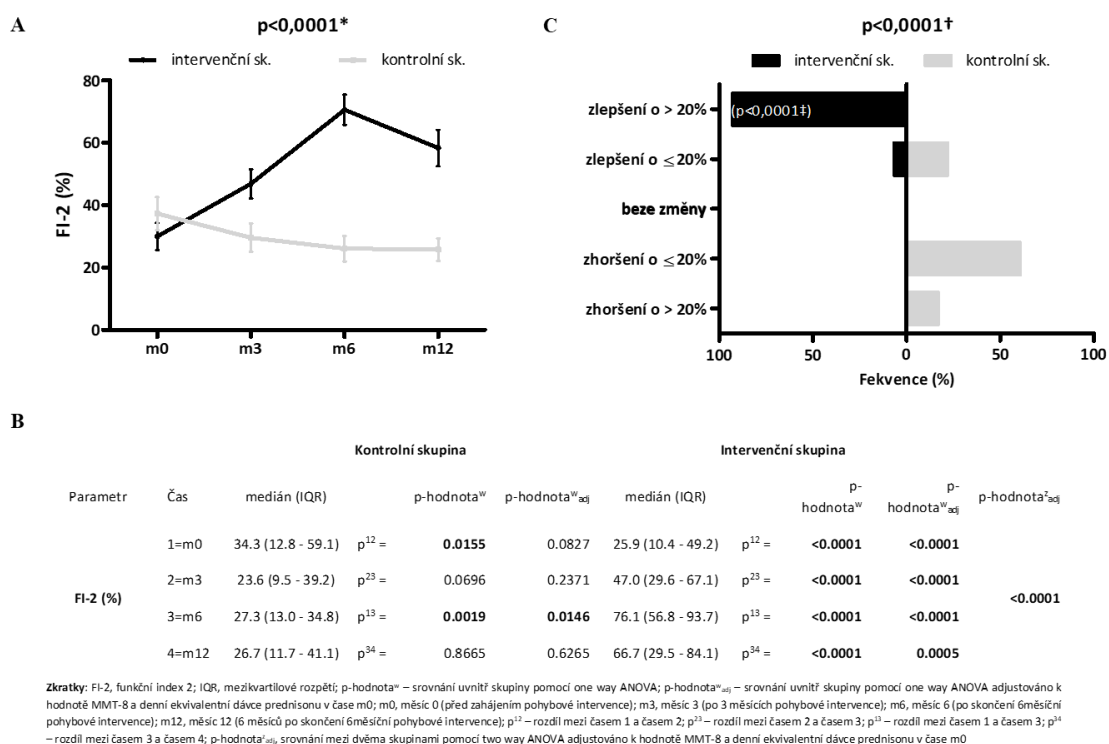
významnosti, u subjektivně hodnocených parametrů v některých doménách SF-36 a FIS (obr. 24a-c; zde uvádíme pro přehlednost pouze neadjustované průměry $\pm$ SEM vzhledem k tomu, že další analýzy – klinického významu či adjustace – by byly zbytečné).

Získané výsledky potvrzují hypotézy H1, H2, H5  $\rightarrow$  tedy že PI měla významný pozitivní vliv na objektivně měřenou svalovou sílu (MMT8; H1) a vytrvalost svalů (FI-2; H1) a subjektivně hodnocenou funkční schopnost (HAQ – index disability; H1, H2) a depresi (BDI-II; H5) u pacientů s IZM. Dále byl prokázán statisticky nevýznamný, ale numerický pozitivní vliv PI i u subjektivně hodnocené kvality života (SF-36; H3) a únavy (FIS; H4).

V textu zmíněné výsledky jsou pro přehlednost znázorněné v následujících grafech a tabulkách (obr. 20-24).

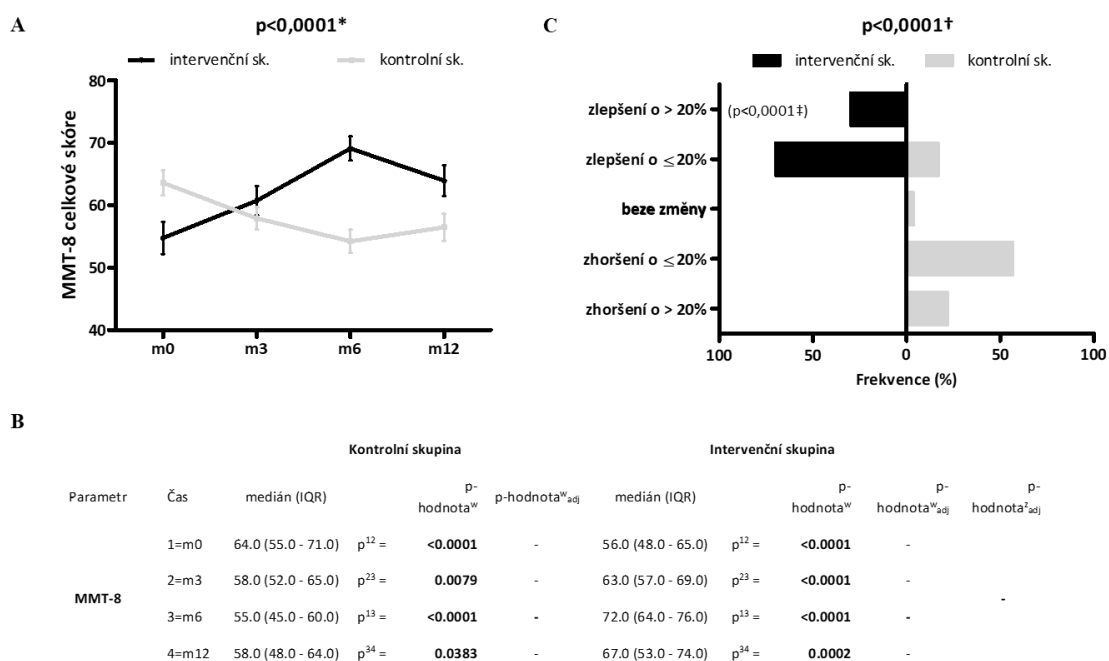
**Obrázek 20:** Svalová výdrž – FI-2 (Functional Index-2).

- (A) meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) rozdíl (p-hodnota†) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota‡) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Obrázek 21:** Svalová síla – MMT-8 (Manual Muscle Testing-8, celkové skóre).

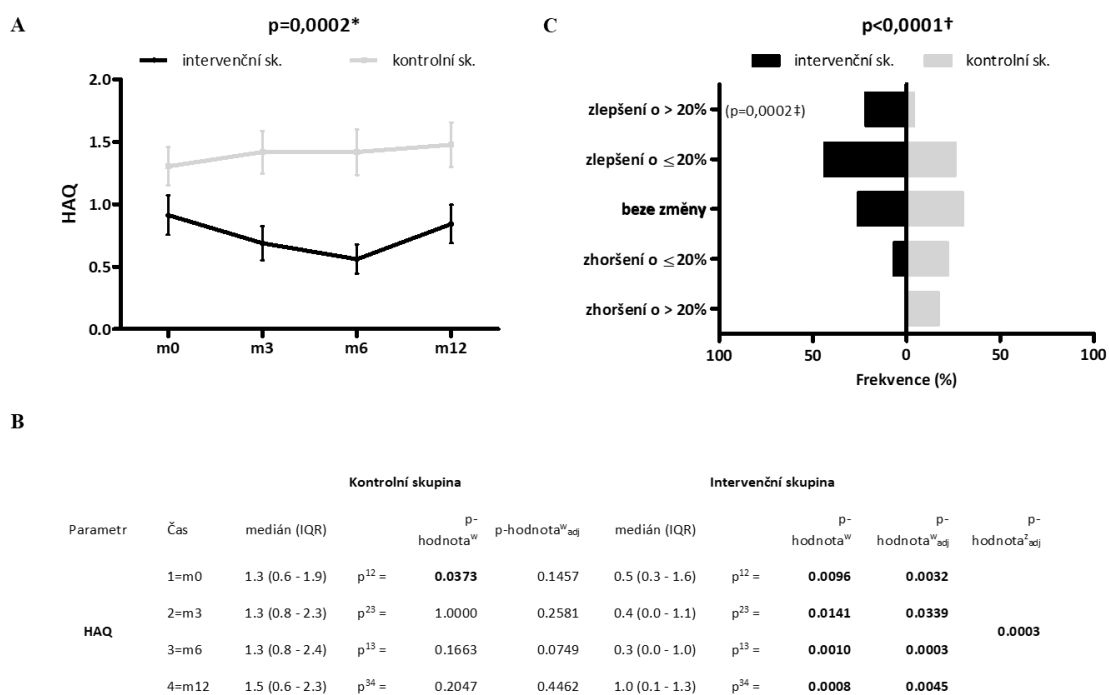
- (A) meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) rozdíl (p-hodnota<sup>†</sup>) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota<sup>‡</sup>) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Zkratky:** MMT-8, manuální svalový test u osmi svalových skupin; IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota<sup>w</sup> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence); p<sup>12</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 2; p<sup>23</sup> – rozdíl mezi časem 2 a časem 3; p<sup>13</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 3; p<sup>34</sup> – rozdíl mezi časem 3 a časem 4;

**Obrázek 22:** Funkční schopnost – HAQ (Health Assessment Questionnaire).

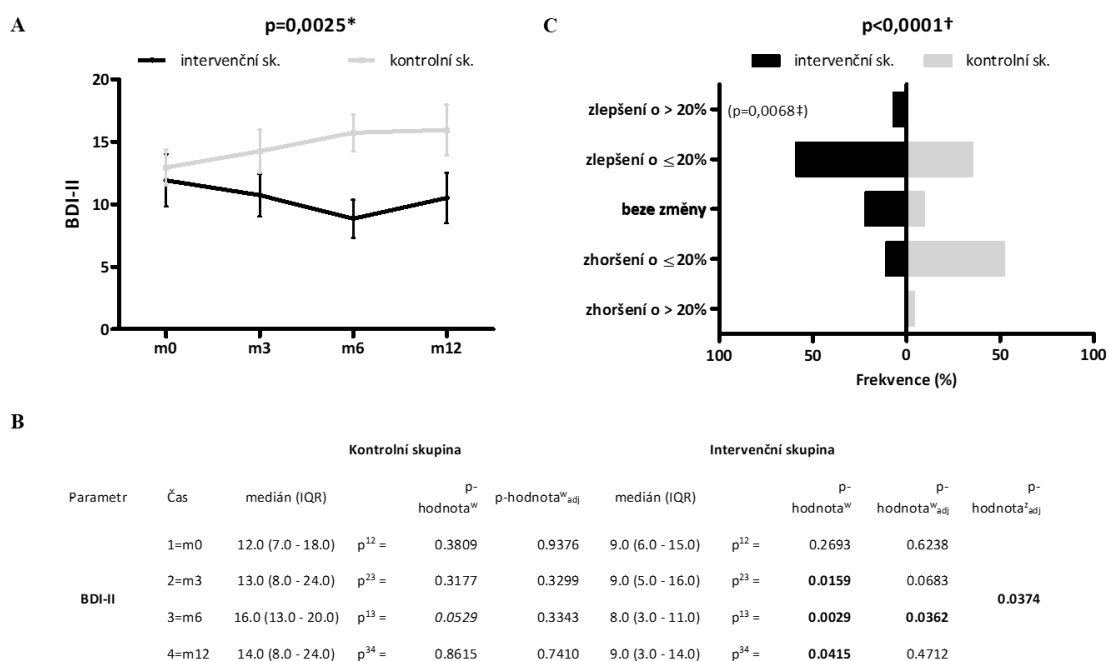
- (A) meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) rozdíl (p-hodnota†) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota‡) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.



**Zkratky:** HAQ, health assessment questionnaire; IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota\* – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA adjustováno k hodnotě MMT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu v čase m0; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence);  $p^{12}$  – rozdíl mezi časem 1 a časem 2;  $p^{13}$  – rozdíl mezi časem 1 a časem 3;  $p^{14}$  – rozdíl mezi časem 1 a časem 4; p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub> – srovnání mezi dvěma skupinami pomocí two way ANOVA adjustováno k hodnotě MMT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu v čase m0

**Obrázek 23:** Deprese – BDI-II (Beck's Depression Inventory-II).

- (A) meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr±SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*);
- (B) neadjustované hodnoty (medián (IQR)) u KS a IS; srovnání různých intervalů uvnitř skupiny (KS nebo IS) pomocí one way ANOVA u neadjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup>) a u adjustovaných hodnot (p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub>); meziskupinové srovnání adjustovaných hodnot pomocí two way ANOVA (p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub>);
- (C) rozdíl (p-hodnota†) v distribuci změn v pěti kategoriích u neadjustovaných hodnot v měsíci 6 (tj. po skončení PI) proti měsíci 0 (tj. před zahájením PI) u IS a KS; rozdíl (p-hodnota‡) v procentuálním podílu pacientů s klinicky významným zlepšením (tj. o >20 %) u IS a KS.

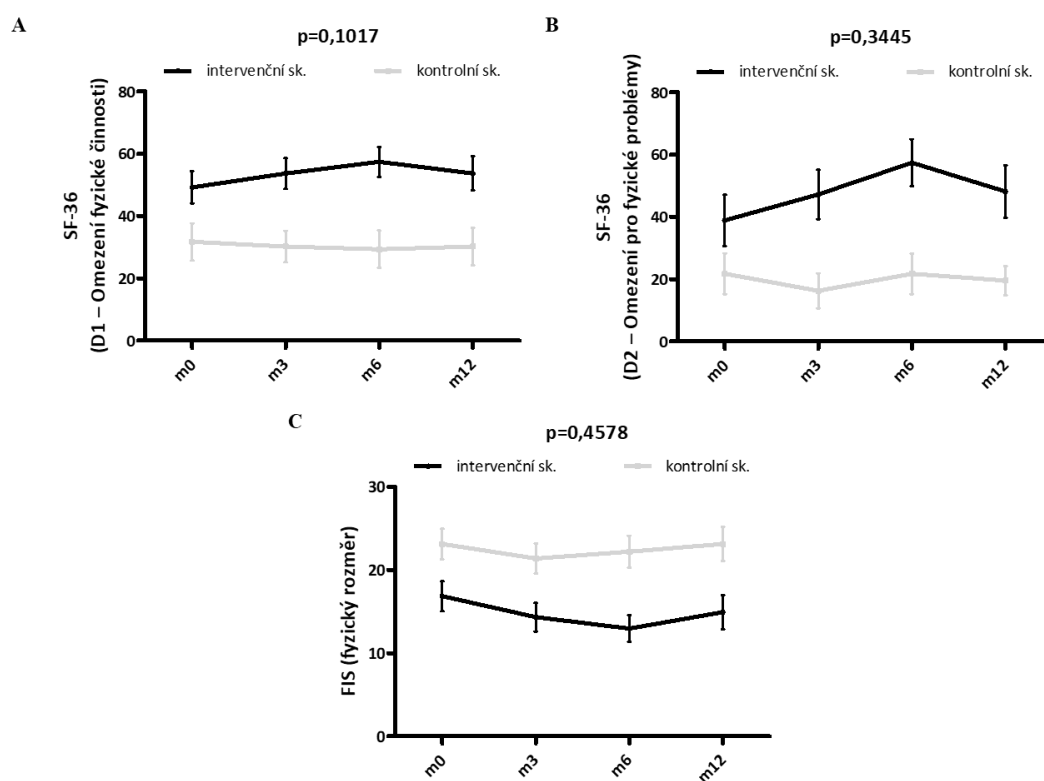


**Zkratky:** BDI-II, Beck's depression inventory II; IQR, mezikvartilové rozpětí; p-hodnota<sup>w</sup> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA; p-hodnota<sup>w</sup><sub>adj</sub> – srovnání uvnitř skupiny pomocí one way ANOVA adjustováno k hodnotě MMIT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu v čase m0; m0, měsíc 0 (před zahájením pohybové intervence); m3, měsíc 3 (po 3 měsících pohybové intervence); m6, měsíc 6 (po skončení 6měsíční pohybové intervence); m12, měsíc 12 (6 měsíců po skončení 6měsíční pohybové intervence); p<sup>12</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 2; p<sup>23</sup> – rozdíl mezi časem 2 a časem 3; p<sup>13</sup> – rozdíl mezi časem 1 a časem 3; p<sup>34</sup> – rozdíl mezi časem 3 a časem 4; p-hodnota<sup>z</sup><sub>adj</sub> – srovnání mezi dvěma skupinami pomocí two way ANOVA adjustováno k hodnotě MMIT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu v čase m0

**Obrázek 24:** Kvalita života (SF-36), únava (FIS).

Meziskupinové srovnání neadjustovaných hodnot (průměr $\pm$ SEM) pomocí two way ANOVA (p-hodnota\*) pro:

- (A) SF-36 – Medical Outcomes Short Form-36: Doména 1 – Omezení fyzické činnosti;
- (B) SF-36 – Medical Outcomes Short Form-36: Doména 2 – Omezení pro fyzické problémy;
- (C) FIS – Fatigue Impact Scale: Fyzický rozměr.





## 6. Diskuse

Návrh tohoto výzkumného projektu vychází z provedené rešerše dostupné literatury na dané téma a z předcházejících vlastních zkušeností s pacienty se SSc a IZM. V podstatě se jedná o jednorocní sledování solidního počtu pacientů tj. 55 pacientů se SSc (25 v IS a 30 v KS) a 50 pacientů s IZM (27 v IS a 23 v KS). Cílem bylo zjistit, zda dlouhodobá pohybová intervence přizpůsobená aktuálnímu stavu jedince má vliv na průběh a aktivitu zkoumaných nemocí. Prioritou výzkumu bylo nabídnout pomoc pacientům se SSc a IZM v České republice i po této stránce a seznámit neboli upozornit české zdravotnické podvědomí, že rehabilitace je nezbytnou a věříme i účinnou součástí komplexní léčby těchto pacientů. Dále také minimalizovat nedostatky dosud publikovaných studií týkajících se nefarmakologické léčby u těchto onemocnění. Snahou bylo rovněž zařadit do výzkumu některé nové parametry, které do teď nebyly zkoumány, z nichž by některé mohly přispět k pochopení vztahu mezi aktivitou nemoci a pohybovou intervencí (vzhledem k limitovanému rozsahu disertační práce a k doporučení OR Kinantropologie zde tyto parametry nejsou uvedeny). A v neposlední řadě navázat kontakt s tuzemskými a zahraničními odborníky s cílem vytvořit oficiální mezinárodní doporučení nebo doporučených postupů pro nefarmakologickou léčbu u obou onemocnění a následně sepsat příručky jak pro zdravotníky, tak i pro pacienty, které budou podloženy důkazy z našeho výzkumu, vlastními zkušenostmi a kvalitními publikacemi na toto téma.

U obou zkoumaných onemocnění jsme demonstrovali, že pohybová intervence nejen statisticky ale i klinicky významně zlepšuje fyzický stav a funkci (u IZM i psychický stav – zmírnění deprese) a kvalitu života u podstatné části jedinců. Pouze numerický trend zlepšení byl rovněž pozorován u únavy pacientů se SSc (kognitivní rozměr) a s IZM (fyzický rozměr). U obou onemocnění došlo v kontrolní skupině k postupnému zhoršování zmíněných parametrů (KS představuje současný standard léčby na většině pracovišť v ČR): u pacientů se SSc funkce rukou a obličeje; u pacientů s IZM síly a vytrvalost kosterních svalů, což značně snižuje kvalitu života pacientů obou skupin (i přes adekvátní farmakoterapii individuálně indikovanou pro konkrétního pacienta, s konkrétním typem postižení dle doporučení odborných společností).

Pokud se podíváme na každé onemocnění zvlášť, naše PI u pacientů se SSc měla podle objektivně a subjektivně hodnocených parametrů významný pozitivní vliv na funkci

rukou ( $\Delta$ FTP, síla stisku, HAMIS, CHFS), tváře (vzdálenost mezi řezáky/rty) a funkční schopnost (sHAQ). Pouze numerický trend zlepšení byl pozorován u subjektivně hodnocené funkce tváře (MHISS), funkční schopnosti (HAQ), kvality života omezené pro tělesnou bolest a emoční problémy (SF-36: doména 3 a 7) a u kognitivní složky únavy (FIS). Vzhledem k heterogenitě intervencí a době jejich aplikace v různých rehabilitačních programech u SSc, které byly dosud publikovány (uvedeno v rešeršní části úvodu disertační práce), a vzhledem k tomu, že skladba naší intervenční jednotky a frekvence a časové období její aplikace a následného období sledování představuje v jistém smyslu unikát na tomto poli, nelze hledat přímé srovnání námi demonstrovaných výsledků s výsledky zmíněných prací. Jak bylo blíže uvedeno v rešeršní části, různé práce prokázaly různou míru účinnosti (případně neúčinnosti) svých konkrétních nefarmakologických intervencí na různé vybrané parametry, z nichž jsou některé identické s těma, na které jsme se v naší práci zaměřili my.

Zmíněný pozitivní efekt, kterého jsme dosáhli v našem projektu u pacientů se SSc v IS po šestiměsíční intervenci však nebyl u žádného hodnoceného parametru udržen po ukončení pohybové intervence. Toto pozorování je v souladu se dvěma studiemi, u kterých se efekt intervence rovněž neudržel v období sledování po ukončení intervence (PILS et al., 1991; GREGORY et al., 2019). Naopak v jedné studii se udrželo zlepšení pouze v síle stisku (SCHOUFFOER et al., 2011) a ve druhé byl dokonce rozsah pohybu ještě větší anebo alespoň udržen (MUGII et al., 2006). Avšak u dvou studií efekt intervence přetrvával i v období sledování (MADDALI-BONGI et al., 2011; BONGI et al., 2009b). Na základě našich výsledků a pozorování předpokládáme, že pacienti se SSc většinou nejsou schopni pro sníženou funkci rukou a bolest sami na sobě provádět intervenci (sami cvičit a protahovat se). Pokud ano, tak ne v adekvátní intenzitě dostačující pro zlepšení, co bylo obdobně demonstrováno ve studii z roku 2018 (MUGII et al., 2019).

Z podrobné analýzy našich dat lze zobecnit, že klinicky výraznější pozitivní účinek (v absolutních hodnotách i dle statistické významnosti) na výše zmíněné sledované parametry byl dosažen po prvních třech měsících PI než v posledních třech měsících intervence, což je dáno pravděpodobně dvěma hlavními aspekty: (i) zahájení pravidelné intenzivní rehabilitace u pacienta, který dosud intenzivně nerehabilitoval, dokáže navodit výraznější pozitivní změnu než pokračování v intenzivní rehabilitaci u pacienta, který již nějakou dobu intenzivně rehabilituje a (ii) efekt stropu (tzv. „ceiling effect“)

– kdy daný parametr nelze zlepšovat do nekonečna a narážíme na limitace dané konkrétním onemocněním. Na základě našeho pozorování a zkušeností můžeme usuzovat, že pokud se pohybová intervence u těchto pacientů zahájí časně po stanovení diagnózy, může se částečně předejít strukturálním změnám (nebo spíše oddálit jejich rozvoj a zmírnit jejich finální rozsah a dopad), které vznikají v důsledku samotného onemocnění, a které jsou v pozdní fázi zahájení pohybové intervence již nereverzibilní (jako např. flekční kontraktury). Nicméně, pokud se zahájí PI i v pozdním stadiu onemocnění, kde již došlo k rozvoji strukturálního poškození v takové intenzitě a rozsahu, které už nejde klinicky významně zmírnit jakoukoliv intervencí, tak pak už jde jen o udržování dosažitelného efektu, tak aby se nezhoršil k původním hodnotám nebo dokonce nad jejich rámec. Proto je zásadní začít hned po stanovení diagnózy s intenzivní PI a edukací pacienta, dokud je schopen se o sebe postarat, aby se co nejvíce zabránilo anebo předešlo rozvoji strukturálního ireverzibilního poškození.

Únava a reaktivní deprese jsou manifestace, které mohou výrazně snížit motivaci ke každodennímu cvičení. Deprese je častá manifestace, která patří k celkovým nespecifickým projevům SSc (BASSEL et al., 2010). Naše PI nevedla k významnému zmírnění deprese. Předpokládáme, že k nedostatečnému efektu PI na depresi došlo z několika možných důvodů. Pacienti v IS sice měli individuálně přizpůsobenou pravidelnou a intenzivní šestiměsíční intervenci pod vedením fyzioterapeuta a ergoterapeuta a motivační pohovory byly důležitou součástí každého sezení (co zjevně nebylo dopřáno pacientům v KS). Na druhou stranu se pacienti v IS na rozdíl od pacientů v KS navzájem v období půl roku potkávali, což jím dvakrát týdně připomínalo skutečnost, že jsou „nemocní“ a že jsou „pacienti“, nebo dokonce, že tato nemoc dokáže u jiných pacientů způsobit i mnohem závažnější poškození než u nich samotných (jak sami opakovaně zmiňovali). Nejen z vlastních zkušeností víme, že většina pacientů se SSc se na začátku onemocnění (v době výskytu prvních manifestací nebo při stanovení diagnózy) těžce konfrontuje se svojí nemocí, ignoruje ji anebo jí odmítá a nepřipouští si ji. Samozřejmě to má své přirozené psychologické fáze jako u každého těžkého onemocnění. Dalším důvodem by mohla být i skutečnost, že za období intervence sice došlo ke zlepšení funkce rukou a tváře, ale nedošlo k žádným viditelným změnám ve vzhledu – tzv. „body image“ a jeho negativní vnímání zůstalo nezměněné. Posledním možným aspektem, který může ovlivnit depresi, je fyziologická

reakce organismu na stres vyvolaný cvičením, která může být u těchto pacientů těžce snášena a navíc jím opět připomínat, že jsou nemocní.

Únava je přítomna u 72-89 % pacientů se SSc a patří mezi nejvýznamnější symptomy pacientů se SSc (BASSEL et al., 2010). Naše výsledky také demonstrují trend numerického zlepšení únavy (respektive kognitivní složky v dotazníku FIS, která může být únavou zhoršena). Domníváme se, že možný přínos naší PI u některých pacientů (který však nevedl k statisticky významnému zlepšení na skupinové úrovni) mohl spočívat v tom, že se pacienti potkávali navzájem a s fyzioterapeutem/ergoterapeutem, aktivně se do řešení problémů spojených se svou nemocí zapojovali a donutilo je to zpracovávat informace získané z celého programu, vnímat je a reagovat na ně.

Výsledky rovněž prokázaly trend k numerickému zlepšení kvality života – konkrétně v omezení pro tělesnou bolest (SF-36: doména 3) a pro emoční problémy (SF36: doména 7). Opět jsme na individuální úrovni mohli pozorovat zlepšení, které na skupinové úrovni nedosáhlo statistické významnosti, v oblastech, které jsou pravděpodobně sekundární k demonstrovanému zlepšení funkce rukou a tváře a funkčních schopností.

Z dosažených výsledků naší PI u SSc lze vyvodit určité závěry:

1. Edukace a instruktáž (spolu s instruktážním materiálem k domácímu/svépomocnému cvičení), která představuje běžný standardní postup po stanovení diagnózy SSc a nastavení farmakologické terapie (pokud je indikovaná), i když je provedená erudovaným fyzioterapeutem s bohatými zkušenostmi s pacienty se SSc, není dostatečně účinná a vede k postupnému progresivnímu zhoršování funkce rukou, úst, funkční schopnosti a disabilitě v rámci přirozeného průběhu nemoci.
2. Pravidelná komplexní intenzivní rehabilitace (konkrétně náš program PI), přizpůsobená současnému stavu pacienta, vedená erudovaným zkušeným fyzioterapeutem dokáže významně (statisticky i klinicky významně) zlepšit funkci rukou, tváře, funkční schopnost a zmírnit disabilitu – a to již v průběhu 3 měsíců.
3. Efekt zmíněný v bodě 2 může být pokračováním takto nastavené PI po dobu dalších 3 měsíců dále ještě zlepšen, ale další zlepšování může být limitováno zastropováním (tzv. „ceiling effect“) na vrub přirozeného průběhu nemoci, délky trvání nemoci, limitované účinnosti farmakoterapie, již dosaženého rozsahu

a intenzity strukturálního postižení (které může v čase progredovat). Proto by měl být přínos (a poměr k nákladům) dalších 3 měsíců takovéto PI individuálně zvážen.

4. Pokud chceme udržet efekt dosažený takovouto PI (viz bod 2), budou muset pacienti docházet minimálně na udržovací pravidelná sezení rehabilitace (PI) k erudovanému fyzioterapeutovi (ideálně jeden, ne střídat několik různých fyzioterapeutů). Svépomocné (domácí) cvičení pacientů dle instruktážního materiálu se nejenže neosvědčilo u KS (kde došlo k progresivnímu zhoršování zmíněných parametrů v celém průběhu projektu), ale u PI nezabránilo opětovnému zhoršení zmíněných zlepšených parametrů v období sledování po skončení šestiměsíční PI. Pravidelná osobní motivace, kontrola stavu či správnosti prováděných technik fyzioterapeutem hraje zde zjevně zásadní roli.
5. Předepsaná časná rehabilitace je pro tyto pacienty prospěšnější než pozdější, kdy může na vrub přirozeného průběhu nemoci a limitované účinnosti farmakoterapie dojít k nevratným strukturálním změnám měkkých tkání.
6. U kožně difuzní formy sklerodermie (dcSSc) je potřeba intervenovat nejen ruce a obličej ale celé tělo. Z vlastních zkušeností jsme pozorovali u pacientů s dcSSc neustále zvýšené napětí svalů pro obavy z bolesti při provádění PI. Proto je za potřebí do budoucna přemýšlet nad zařazením relaxačních technik v rámci nefarmakologické léčby.
7. Náš projekt neřešil (a z organizačního hlediska ani nemohl řešit) další aspekty nefarmakologické terapie u SSc, jako např. aerobní cvičení, dechovou rehabilitaci či psychosociální stránku této nemoci a další.
8. Skutečně není snadné odlišit vliv farmakoterapie a nefarmakologické PI, nicméně analýzy (které opět přesahují rámec této disertační práce) rozdílů v distribuci současného používání jednotlivých csDMARDs a glukokortikoidů (stejně tak jako i analýzy změny jejich dávek) ve sledovaných intervalech (měsíc 0, 3, 6, 12) neprokázaly statisticky významné rozdíly v průběhu projektu mezi IS a KS, a proto ani nebylo nutné tyto parametry zahrnout do adjustačních analýz zmíněných v sekci metody a výsledky.

U pacientů s IZM měla PI podle objektivně a subjektivně hodnocených parametrů významný pozitivní vliv na funkci svalů (jak sílu (MMT-8), tak i vytrvalost (FI-2)),

funkční schopnost (HAQ) a depresi (BDI-II). Pozorovali jsme i trend k numerickému zlepšení subjektivně hodnocené kvality života (SF-36, konkrétně zmírnění omezení fyzické činnosti a omezení pro fyzické problémy) a únavu (FIS, konkrétně fyzickou složku). Tento pozitivní efekt však nebyl udržen po ukončení pohybové intervence u žádného ze zmíněných parametrů, i když zhoršení zaznamenané v měsíci 12 (tj. 6 měsíců po skončení šestiměsíční PI) nedosáhlo až k hodnotám evidovaným po 3 měsících PI (tj. měsíc 3) u parametrů hodnotících svalovou sílu (MMT-8, obr. 21a) a vytrvalost (FI-2, obr. 20a) a u parametru hodnotícího depresi (BDI-II, obr. 23a) se k této úrovni přiblížilo.

Na rozdíl od PI u pacientů se SSc jsme u PI u pacientů s IZM pozorovali progresivně vzrůstající pozitivní účinek (v absolutních hodnotách i dle statistické významnosti) od začátku až po konec PI. Tedy po celou dobu šestiměsíční PI se zlepšovala jak svalová síla (MMT-8), tak i svalová vytrvalost (FI-2). Námi demonstrované výsledky jsou v souladu s ostatními publikovanými studiemi, které jsou uvedeny v úvodu disertační práce formou literární rešerše. Obdobně jako u projektu PI u pacientů se SSc nemá smysl ani zde přímo srovnávat míru efektu naší PI na zmíněné parametry vzhledem k výrazné heterogenitě skladby jednotek PI, frekvenci, intenzitě a délce aplikované intervence či různorodosti zvolených měřených parametrů v publikovaných pracích. Navíc skladba naší intervenční jednotky a frekvence a časové období její aplikace a následného období sledování představuje unikát v oblasti nefarmakologické intervence u IZM. Dle provedené rešerše dosud žádná publikovaná práce nezkoumala vliv dlouhodobého, intenzivního a aktuálního stavu pacienta přizpůsobeného tréninku všedních denních činností (ADL), který představuje v našem projektu 86 % skladby PI (6 dnů ze 7 v týdnu, včetně domácího cvičení).

V rešerši uvedené studie rovněž prokazují, že cvičení nezhoršuje aktivitu nemoci a je bezpečné. Tento aspekt je i jedním z cílů naší studie, avšak analýzy prováděné ke zhodnocení bezpečnosti (jako např. sérové hladiny svalových enzymů, zánětlivých cytokinů a chemokinů, analýza exprese zánětlivých markerů ve svalové tkáni a primokulturách myoblastů a myocytů izolovaných ze svalové biopsie před zahájením a po ukončení šestiměsíční pohybové intervence), jsou nad domluvený rámec této disertační práce a budou použity v připravovaném manuskriptu určeném k podání do časopisu s IF. Nicméně existují i studie, které demonstrují, že cvičení je prospěšné ve

smyslu snížení zánětlivých markerů poukazujících na aktivitu choroby (HICKS et al., 1993; MATTAR et al., 2014a).

Naše PI (ADL trénink) měla pozitivní vliv i na zmírnění deprese (tj. obecněji řečeno i na psychický stav) pacientů s IZM v IS. Na základě opakovaných pohovorů s pacienty s IZM v IS víme, že většina pacientů měla na začátku onemocnění výraznou negativní zkušenost spojenou s negativním emočním prožitkem (který pravděpodobně zanechal hlubokou paměťovou stopu vedoucí k rozvoji neadekvátních obav a nesprávných pohybových stereotypů) na podkladě vzniklého oslabování až úplné ztráty svalové síly, kdy, již nezvládali vyjít do schodů, poběhnout, dřepnout si nebo se zvednout ze dřepu, učesat se, ztratili rovnováhu (dle slov pacientů „půdu pod nohama“), opakovaně upadli atd. Jsou to každodenní pohybové stereotypy, kterým se nemocní pak už jen ze strachu a nemohoucnosti raději vyhýbali a postupně si je nahradili jinými (patologickými) stereotypy. Dalo by se s nadsázkou říct, že si pak pacient v mozku naprogramoval kompenzační špatné pohybové stereotypy (protože každý pohyb je řízen mozkiem) (VÉLE, 2012) a následně je zautomatizoval. Lze předpokládat, že v průběhu nemoci, i přes potenciální (ale často limitovanou) účinnost farmakoterapie a zmírnění zánětu postižených svalů (provázené částečným zlepšením svalové síly, případně vytrvalosti) došlo k tomu, že přestali adekvátně využívat určité svalové skupiny a jejich správné zapojení do fyziologických stereotypů pohybu a tím pádem dále přispívali k atrofii svalů a progresivnímu zhoršení svalové síly, vytrvalosti a funkce obecně. Věříme, že ADL trénink tento strach odboural, ale i obnovil základní pohybové „zdravé ADL“ stereotypy a přispěl spolu s intenzivním posilovacím tréninkem k statisticky a klinicky významnému zlepšení svalové síly, svalové vytrvalosti a k pozitivnímu ovlivnění psychického stavu (tj. zmírnění deprese). Účinek našeho tréninku byl demonstrován i ve zlepšení funkční schopnosti (HAQ), která je pro tyto pacienty a jejich kvalitu života (demonstrováno trendem k numerickému zlepšení v SF-36 – v doméně omezení fyzické funkce a omezení pro fyzické problémy) velmi podstatná.

Zlepšení svalové síly (MMT-8) a vytrvalosti (FI-2) se v období sledování po skončení šestiměsíční PI neudrželo, a hodnoty v měsíci 12 klesly téměř k hodnotám dosaženým v měsíci 3. Podobně došlo v měsíci 12 ke zhoršení hodnot deprese (BDI-II) a funkční schopnosti (HAQ) na úroveň hodnot z měsíce 3. Předpokládáme, že pacienti nebyli dostatečně motivovaní k pokračování v samostatném domácím pravidelném ADL tréninku. Naše výsledky potvrzují, že i přes správnou edukaci, instruktáž a individuální

přizpůsobení intenzivní pravidelné dlouhodobé cvičební jednotky zůstává jedním z hlavních aspektů samotný aktivní přístup pacienta k uzdravení se. Edukace by měla být proto prováděna opakovaně ze strany všech zdravotníků podílejících se na zdravotní péči o pacienta s IZM od začátku a v celém průběhu jeho onemocnění. O důvod víc by měla být takováto PI zásadní a nedílnou součástí komplexní terapie v některých případech IZM, kde farmakoterapie není účinná (nebo je účinná jen minimálně). Každopádně každý pacient s IZM by měl pravidelně docházet (mimo jiné) na kontrolu pohybové intervence k odborníkům (adekvátně erudovaným fyzioterapeutům a lékařům), zda jí správně provádí a zda její intenzita nebo forma nezhoršuje aktivitu onemocnění.

Dále jsme pozorovali trend k numerickému zmírnění únavy (FIS), konkrétně jejího fyzického rozměru. Předpokládáme, že ke zlepšení tohoto parametru na individuální úrovni (které nedosáhlo statistické významnosti na skupinové úrovni) došlo na základě skutečnosti, že pacienti byli před PI inaktivní, v dekonkci, s nedostatečnou svalovou silou a výdrží. A tyto parametry byly naší PI přímo pozitivně ovlivněny.

Z dosažených výsledků naší PI u IZM lze vyvodit určité závěry (některé se však překrývají se závěry u SSc):

1. Edukace a instruktáž (spolu s instruktážním materiálem k domácímu/svépomocnému cvičení), která představuje běžný standardní postup po stanovení diagnózy IZM a nastavení farmakologické terapie, i když je provedená erudovaným fyzioterapeutem s bohatými zkušenostmi s pacienty s IZM, není dostatečně účinná a vede k postupnému progresivnímu zhoršování svalové síly a vytrvalosti, funkční schopnosti a disabilitě v rámci přirozeného průběhu nemoci (při předpokládané limitované účinnosti farmakologické terapie u tohoto onemocnění).
2. Pravidelná komplexní intenzivní rehabilitace (konkrétně náš program PI), přizpůsobená současnému stavu pacienta, vedená erudovaným zkušeným fyzioterapeutem dokáže významně (statisticky i klinicky významně) zlepšit svalovou sílu a vytrvalost, funkční schopnost a zmírnit disabilitu a dokonce zlepšit psychický stav stran deprese – a to již v průběhu 3 měsíců.
3. Efekt zmíněný v bodě 2 může být pokračováním takto nastavené PI po dobu dalších 3 měsíců dále ještě výrazně zlepšen, a to dokonce stejnou mírou jako v prvních 3 měsících. Design naší studie však nedovoluje posoudit, zdali může nastat další zlepšování při pokračování v obdobné PI po dobu dalších 3, 6 nebo více měsíců



(zdali se dokážeme u pacientů s IZM přiblížit normálním hodnotám, které vidáme u zdravých jedinců stejného věku a pohlaví), nebo zdali může být další zlepšení limitováno zastropováním (tzv. „ceiling effect“) na vrub přirozeného průběhu nemoci, délky trvání nemoci, limitované účinnosti farmakoterapie, již dosaženého rozsahu a intenzity strukturálního postižení (které může v čase progredovat). Proto by měl být přínos (a poměr k nákladům) každých dalších 3 měsíců takovéto PI (po dovršení 6 měsíců) individuálně zvážen.

4. Je zapotřebí trénovat nejen svaly ale i mozek (což nejde oddělit) a eliminovat negativní zážitky spojené s nástupem onemocnění (odbourávat strach z pohybu), které vedly ke změně správného pohybového stereotypu na žádný nebo nesprávný.
5. Pokud chceme udržet efekt dosažený takovouto PI (viz bod 2), budou muset pacienti docházet minimálně na udržovací pravidelná sezení rehabilitace (PI) k erudovanému fyzioterapeutovi (ideálně jeden, ne střídat několik různých fyzioterapeutů). Svépomocné (domácí) cvičení (ADL trénink) pacientů dle instruktážního materiálu se nejenže neosvědčilo u KS (kde došlo k progresivnímu zhoršování zmíněných čtyř parametrů v celém průběhu projektu, s výjimkou MMT-8, kde jsme pozorovali mírné, statisticky významné zlepšení v měsíci 12 oproti měsíci 6), ale u PI nezabránilo opětovnému zhoršení zmíněných zlepšených parametrů v období sledování po skončení šestiměsíční PI (v měsíci 12 bylo pozorováno zhoršení přibližně na úroveň měsíce 3 u všech čtyř zmíněných parametrů). Pravidelná osobní motivace, kontrola stavu či správnosti prováděných technik fyzioterapeutem hraje zde zjevně zásadní roli.
6. Z individuálního posouzení pacientů s kratším trváním nemoci lze říci, že předepsaná časná rehabilitace je pro tyto pacienty prospěšnější než pozdější, kdy může na vrub přirozeného průběhu nemoci a limitované účinnosti farmakoterapie dojít k výrazné svalové atrofii a prohloubení obav pacienta z provádění správných pohybových stereotypů a k dlouhodobému zafixování nesprávných (kompenzačních) pohybových stereotypů (těžce měnitelných).
7. I když jsou data o bezpečnosti naší PI u IZM nad rámec této disertační práce, je zde na místě je aspoň uvést: Komplexní analýza stran subjektivně vnímaných obtíží, objektivně hodnocených parametrů, hodnocení svalových a zánětlivých biomarkerů v séru a analýzy exprese zánětlivých markerů ve svalové tkáni a buněčných primokulturách ze svalové biopsie nedemonstrovala žádné bezpečnostní riziko u IS

ve srovnání s KS. Tato analýza však nebyla primárně nastavena ke zhodnocení protizánětlivého efektu naší PI u IS vzhledem k hlavní limitaci, kterou představuje současně aplikovaná (a průběžně měněná) farmakologická terapie u obou skupin (IS a KS).

8. Náš projekt neřešil (a z organizačního hlediska ani nemohl řešit) další aspekty nefarmakologické terapie u IZM, jako např. aerobní cvičení, dechovou rehabilitaci či psychosociální stránku této nemoci a další.
9. Jistým přínosem v oblasti PI u IZM obecně by však mohly být i naše další dvě analýzy, které dosud nebyly u PI u IZM zkoumány, ale jsou rovněž nad rámec této disertační práce – konkrétně vliv PI na změnu tělesného složení (hodnoceno pomocí denzitometrie a bioelektrické impedanční analýzy) a na stabilitu (hodnoceno stabilometrem). Obdobně jako u bodu 7 je zde na místě aspoň uvést, že jsme rovněž prokázali statisticky významné zlepšení stability na vrub naší PI v měsíci 3 u IS oproti KS, u které docházelo k progresivnímu zhoršení v tomto období (měsíc 0-3). Dále jsme demonstrovali zajímavé statisticky významné změny u několika parametrů tělesného složení (např. poměr extracelulární a buněčné hmoty (ECM/BCM) – jenž je asociován s fyzickou kondicí/predispozicí k vykonávání pohybových aktivit; bazální metabolismus) ve prospěch IS proti KS v měsíci 3.
10. Podobně jako v bodu 8 u SSc nás u IZM ještě více zajímalo, jaký podíl mohla mít současná farmakologická terapie (která se navíc v průběhu celého sledování u pacientů měnila – dle doporučení pro léčbu dochází u IZM většinou k postupné redukci dávky glukokortikoidů a eventuálnímu přidávání nebo výměně csDMARDs) na námi demonstrovaných příznivých účincích PI u IS oproti KS. Skutečně není snadné odlišit vliv farmakoterapie a nefarmakologické PI, nicméně analýzy (které opět přesahují rámec této disertační práce) rozdílů v distribuci současného používání jednotlivých csDMARDs a glukokortikoidů (stejně tak jako i analýzy změny jejich dávek) ve sledovaných intervalech (měsíc 0, 3, 6, 12) neprokázaly statisticky významné rozdíly v průběhu projektu mezi IS a KS (kromě zmíněné současné ekvivalentní denní dávky prednisonu), a proto ani nebylo nutné tyto parametry zahrnout do adjustačních analýz zmíněných v sekci metody a výsledky.

Všeobecně intenzitu cvičení u obou onemocnění (SSc a IZM) zvládala většina jedinců dobře nebo pouze s mírnými obtížemi, podle kterých jsme pak intenzitu upravovali. Cviky u obou onemocnění byly do programu vybírány z hlediska přesného zacílení cvičebního účinku na pacienty a na základě vlastních předešlých zkušeností v průběhu devítileté praxe v revmatologii a prostudovaných literárních znalostech, většinou v zahraniční literatuře. Pro všechny účastníky bylo nejdůležitějším faktorem odborné vedení a kontrola fyzioterapeuta při cvičení. Velice důležitou úlohu při provádění pohybové intervence hrála psychická podpora, motivace a důvěra mezi pacientem a fyzioterapeutem. Dále také příkladné a příjemné prostředí (cvičební program byl proveditelný i v domácím prostředí a podpořen edukačními materiály) a pomůcky k výkonu pohybové intervence (např. motivující hudba může být nápomocná). Pokud to bylo potřebné, zapojili jsme do domácího cvičebního programu i rodinného člena nebo partnera a edukovali jej. Do budoucna je nutné zvažovat další důležité faktory ovlivňující účast na samotném cvičení, a to je čas, kdy se cvičení konalo, počasí nebo roční období (zima, léto) a dostupnost; sociální, pracovní a emoční stav jedince; vhodná informovanost o prospěšnosti fyzické aktivity pro jejich zdravotní stav a samotné onemocnění a to nejen ze strany fyzioterapeutů ale i lékařů; přizpůsobit pohybovou intervenci aktuálnímu stavu každého pacienta; dovolit mu mít možnost přerušování účasti v pohybové intervenci, pokud došlo ke zhoršení stavu nebo exacerbaci nemoci, a při stabilizaci stavu se znovu k provádění pohybové intervence vrátit.

Jádro celé pohybové intervence, respektive rehabilitace a návratu ke soběstačnosti pacienta a jeho zlepšení kvality života u obou diagnóz spočívá v multidisciplinární péči a komunikaci mezi celým týmem (pacient, sestra, doktor – revmatolog a další potřební specialisté, fyzioterapeut, ergoterapeut, dále ideálně nutriční poradce, sociální pracovník, psycholog/psychiatr, sexuolog, členové rodiny atd.), a ne pouze v péči ze strany fyzioterapeuta nebo lékaře, která může být u těchto těžkých onemocnění v důsledku chybějících specialistů a odborníků nedostačující a pro obě strany vyčerpávající a neefektivní, a může vést k syndromu vyhoření odborníka (pokud je na to sám), nebo k pasivnímu přístupu pacienta k jeho nemoci a její rekvoalescenci. Je zásadní zdůraznit, že v komplexní léčbě těchto pacientů je nesmírně důležité brát v potaz všechny složky potenciálně ovlivňující průběh onemocnění: emoční, psychosociální a biologickou. Jinými slovy by měla naše snaha směřovat k vytvoření biopsychosociálního komfortu pro jedince s následnou snahou vyvinout celou řadu

aktivit ve smyslu komplexní léčby. Psychická a emoční podpora by měla být prováděná odborníkem (např. psycholog, psychiatr, psychosomatik), obdobně pak sociální podpora sociálním pracovníkem nebo konzultovaná s ergoterapeutem. Nezřídka je zapotřebí k těmto odborníkům odeslat i členy rodiny nebo partnery, který špatně prožívají onemocnění svého blízkého a v léčbě nebo v aktivním zapojení pacienta do léčby mu mohou být někdy i překážkou. Podobně jako u mnoha jiných vzácných onemocnění, nejsou dosud ani pro tyto pacienty (s IZM a SSc) k dispozici doporučené rehabilitační intervence založené na kvalitních důkazech, které by splnily specifické potřeby pacientů. Existují jen obecná doporučení, která upozorňují na důležitost rehabilitačních intervencí. Kvůli nedostatečné evidenci a limitaci většiny z nevelkého počtu dosavadních prací takto zaměřených však není možné dát doporučení pro nebo proti konkrétní intervenci. Kromě toho obě onemocnění mají široké spektrum klinických fenotypů a různě kolísající aktivitu choroby a jednoduchý univerzální intervenční program (zvláště u SSc) nemusí být vhodný pro všechny. Takový jednotný program a jeho forma by měly pokrýt všechny možné symptomy, které se mohou objevit u pacientů se SSc nebo IZM. Z takové formy a obsahu bychom následně mohli vybrat a uzpůsobit jednotku konkrétnímu pacientovi, avšak jeho intenzita, frekvence a délka intervence by měla být individuálně přizpůsobena aktuálnímu zdravotnímu stavu a komorbiditám. Takovéto doporučené postupy by mohly poskytnout řešení problému nejednotných standardizovaných programů, protože se obtížně navrhuje, neboť se jedná o relativně vzácná onemocnění s nedostatečným počtem kvalifikovaných odborníků v oblasti rehabilitace těchto pacientů. Právě vzhledem k vzácnosti těchto onemocnění a malého počtu pacientů, které lze většinou rekrutovat v jednotlivých centrech, by byla velmi přínosná mezinárodní spolupráce v budoucích projektech, aby došlo k jasnějším a efektivnějším závěrům v oblasti nefarmakologické léčby založené na důkazech. Tím by vznikla možnost nabídnout pacientům konkrétní techniky, které by vedly k větší soběstačnosti a snadnějšímu přijetí této choroby a vytvořit adekvátní „self-management“ programy.

## 7. Závěr

Ve své disertační práci demonstruji, že námi navržená specializovaná, dlouhodobá, intenzivní a individuálně přizpůsobená pohybová intervence (v intervenční skupině) vedla u pacientů se SSc ve srovnání s pozorovaným statisticky významným progresivním zhoršením v kontrolní skupině v období intervence k statisticky významnému zlepšení v objektivně a subjektivně hodnocené funkci ( $\Delta$ FTP, HAMIS, CHFS) a síle stisku rukou (dynamometrie), objektivně hodnocené funkci tváře (vzdálenosti mezi řezáky/rty) a také v subjektivně hodnocené funkční schopnosti specifické pro toto onemocnění (sHAQ). V období sledování (tj. po ukončení pohybové intervence) došlo naopak k významnému zhoršení nebo stagnaci dosažených pozitivních výsledků v intervenční skupině. Pouze trend numerického zlepšení v intervenční skupině ve srovnání s trendem numerického zhoršení v kontrolní skupině, které ale nedosáhly statistické významnosti, byl pozorován u subjektivně hodnocených parametrů hodnotících funkci tváře (MHIS), funkční schopnost (HAQ), únavu (FIS – kognitivní rozměr) a některých domén kvality života (SF-36 – omezení pro tělesnou bolest a fyzické problémy).

U pacientů s IZM vedla námi navržená specializovaná, dlouhodobá, intenzivní a individuálně přizpůsobená pohybová intervence (v intervenční skupině) ve srovnání s pozorovaným statisticky významným zhoršením v kontrolní skupině v období intervence k statisticky významnému zlepšení v objektivně hodnocené síle (MMT-8) a vytrvalosti svalů (FI-2) a také v subjektivně hodnocené funkční schopnosti (HAQ) a depresi (BDI-II). V období sledování (tj. po ukončení pohybové intervence) došlo k významnému zhoršení dosažených výsledků v intervenční skupině a přiblížení se jejich hodnot k hodnotám naměřeným v půlce pohybové intervence (tj. měsíc 3). Pouze trend numerického zlepšení v intervenční skupině ve srovnání s trendem numerického zhoršení v kontrolní skupině, které nedosáhly statistické významnosti, byl pozorován u některých subjektivně hodnocených domén kvality života (SF-36 – omezení fyzické činnosti a omezení pro fyzické problémy) a únavy (FIS – fyzický rozměr).

Náš intervenční program nejen zabránil přirozenému průběhu progresivního zhoršení funkce rukou a úst u pacientů se SSc, a očekávaného zhoršení svalové síly a vytrvalosti u pacientů s IZM, ale vedl k významnému zlepšení sledovaných parametrů, které bylo klinicky významné u podstatné části pacientů. Navíc také vedl k významnému zlepšení

některých subjektivně hodnocených parametrů v intervenční skupině u obou onemocnění (např. funkční schopnost, deprese).

Zásadním přínosem naší studie je, že se jedná o kontrolovanou studii s vyváženým robustním počtem pacientů se vzácnými onemocněními v obou skupinách (kontrolní i intervenční) zkoumající vliv komplexní, individuálně přizpůsobené, intenzivní a dlouhodobé (konkrétně šestiměsíční, přičemž většina studií byla v délce 3 měsíce a méně) pohybové intervence s následným šestiměsíčním obdobím sledování („follow-up“). Další silnou stránkou je hodnocení objektivních parametrů fyzioterapeutem zaslepeným k intervenci a použití standardizovaných, validovaných dotazníků a testů citlivých na změnu. Dalším stěžejním přínosem je zakomponování nově zkoumaných prvků do pohybové intervence, které dosud nebyly u těchto onemocnění v odborné literatuře zkoumány. U pacientů s IZM jde o ADL trénink (trénink všedních denních činností), který je obecně zásadní pro rekonvalescenci pacientů a v našem programu představoval 86 % dnů v cvičebním týdnu. U pacientů se SSc jde o postizometrickou relaxaci s následným protažením svalů obličeje, která je zásadní pro zmírnění obličejového hendikepu v důsledku fibrózy kůže v této oblasti u pacientů se SSc. Dalším přínosem je začlenění nově zkoumaných parametrů, jejichž analýza však přesahuje domluvený rámec této disertační práce (jako např. již zmíněné tělesné složení, stabilita, zánětlivé cytokiny a chemokiny v systémovém oběhu, nebo dosud nezmiňovaná komplexní metabolická analýza ve svalové tkáni a buňkách primokultur ze svalové biopsie před a po cvičení ve srovnání se zdravými kontrolami – jedná se o navazující grantový projekt AZV pana prof. MUDr. Jiřího Vencovského, DrSc.).

Nicméně hlavní limitací naší studie je randomizace, kterou jsme si nemohli dovolit provést z organizačních, kapacitních i etických důvodů vzhledem k dizajnu samotné studie (plán rekrutovat minimálně 25-30 pacientů se vzácným onemocněním, kteří by byli schopni absolvovat pohybovou intervenci po dobu šesti měsíců, a stejného počtu pacientů do kontrolních skupin). Tuto limitaci jsme se pokusili vyvážit kontinuálním neselektovaným oslovením všech pacientů s danými nemocemi (IZM a SSc), kteří byli v době rekrutace sledováni na Revmatologickém ústavu a zejména komplexní analýzou rozdílů v zásadních parametrech (které by mohly mít vliv na výsledky intervence) detekovaných mezi kontrolní a intervenční skupinou před zahájením samotné pohybové intervence (tj. v měsíci 0). Nalezené statisticky významné rozdíly u některých

parametrů (u SSc: trvání nemoci, modifikované Rodnanovo kožní skóre, rychlost sedimentace erytrocytů; u IZM: svalová síla hodnocená pomocí MMT-8 a současná denní ekvivalentní dávka prednisonu) byly zohledněny ve statistické re-analýze hodnot adjustovaných k těmto odlišným parametrům. Analýza adjustovaných hodnot však prokázala stejné výsledky jako u neadjustovaných hodnot, ačkoliv došlo ve většině případů k očekávanému mírnému oslabení hladiny statické významnosti (která však zůstala u všech stěžejných a zde prezentovaných výsledků zachována). Rovněž byla provedena komplexní analýza (která je nad domluvený rámec této disertační práce) použití jednotlivých csDMARDs a glukokortikoidů (a jejich dávek) u obou skupin (intervenční i kontrolní) a to nejen před zahájením intervence (tj. měsíc 0) ale i v průběhu celého projektu (tj. měsíc 3, 6, 12), která neprokázala statisticky významné rozdíly v průběhu celého projektu mezi kontrolní a intervenční skupinou u obou onemocnění (kromě zmíněné současné ekvivalentní denní dávky prednisonu v měsíci 0 u IZM) a proto ani nebylo nutné tyto parametry zahrnout do adjustačních analýz zmíněných v sekci metody a výsledky s výjimkou ekvivalentní dávky prednisonu, ke které bylo u IZM adjustováno.

Do budoucna plánujeme uskutečnit komplexní edukační projekty pro fyzioterapeuty a lékaře věnované každému onemocnění zvlášť, podložené výsledky našeho výzkumu.

Závěrem je tedy možné shrnout, že takto metodicky a individuálně přizpůsobené cvičební jednotky (pohybové intervence) jsou jednou z vhodných možností uplatnění v komplexní léčbě SSc a IZM pod vedením fyzioterapeuta se znalostí problematiky těchto nemocí, a to z důvodu kvalitního provádění pohybů bez přetěžování a zabránění možné exacerbaci nemoci z přetížení.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. AGGARWAL, Rohit; ODDIS, Chester V. Therapeutic advances in myositis. *Current opinion in rheumatology*, 2012, 24.6: 635-641.
2. ALANTAR, Alp, et al. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis care & research*, 2011, 63.8: 1126-1133.
3. ALEMO MUNTERS, Li, et al. Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis: a multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup. *Arthritis care & research*, 2013, 65.12: 1959-1968.
4. ALEXANDERSON, H. Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis. *Journal of internal medicine*, 2016, 280.1: 75-96.
5. ALEXANDERSON, H.; STENSTRÖM, C. H.; LUNDBERG, I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 1999, 38.7: 608-611.
6. ALEXANDERSON, Helene, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007, 57.5: 768-777.
7. ALEXANDERSON, Helene, et al. Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis—a randomized controlled single-blinded study with a 2-year followup. *The Journal of rheumatology*, 2014, 41.6: 1124-1132.
8. ALEXANDERSON, Helene, et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2000, 29.5: 295-301.
9. ALEXANDERSON, Helene. Exercise in inflammatory myopathies, including inclusion body myositis. *Current rheumatology reports*, 2012, 14.3: 244-251.
10. ALLANORE, Yannick; DIEUDE, Philippe; BOILEAU, Catherine. Genetic background of systemic sclerosis: autoimmune genes take centre stage. *Rheumatology*, 2009, 49.2: 203-210.
11. AL-TUBAIKH, Jarrah Ali. Scleroderma (Systemic Sclerosis). In: *Internal Medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010. p. 334-338.
12. ANTONIOLI, Chiara M., et al. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. *Clinical rheumatology*, 2009, 28.2: 159-165.
13. ARNARDOTTIR, Snjolaug, et al. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *Journal of rehabilitation medicine*, 2003, 35.1: 31-35.
14. ARNETT, Frank C., et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001, 44.6: 1359-1362.



15. ASKEW, Linda J., et al. Objective evaluation of hand function in scleroderma patients to assess effectiveness of physical therapy. *Rheumatology*, 1983, 22.4: 224-232.
16. AVOUAC, Jérôme, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016, 75.1: 103-109.
17. BARSOTTI, S., et al. One year in review 2016: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34.Suppl 100: 3-13.
18. BASSEL, Marielle, et al. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology*, 2010, 50.4: 762-767.
19. BERTOLUCCI, F., et al. Abnormal lactate levels in patients with polymyositis and dermatomyositis: the benefits of a specific rehabilitative program. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 2014, 50.2: 161-169.
20. BOEHLER, Jessica F., et al. Effect of endurance exercise on microRNAs in myositis skeletal muscle—A randomized controlled study. *PloS one*, 2017, 12.8: e0183292.
21. BOHAN, Anthony; PETER, James B. Polymyositis and dermatomyositis. *New England Journal of Medicine*, 1975a, 292.7: 344-347.
22. BOHAN, A. Peter JB Polymyositis and dermatomyositis (second part). *N Engl J Med*, 1975b, 292: 403-407.
23. BONGI, Susanna Maddali, et al. Efficacy of connective tissue massage and Mc Mennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*, 2009a, 28.10: 1167-1173.
24. BONGI, S. Maddali, et al. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009b, 27.3: S44.
25. CAPKO, Ján. *Základy fyziatrické léčby*. Praha: Grada, 1998. ISBN 80-7169-341-3.
26. DALAKAS, Marinos C. Inflammatory muscle diseases. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372.18: 1734-1747.
27. DALISE, S., et al. Intensive aerobic training improves motor performances and oxidative metabolism efficiency in chronic polymyositis: a case report. *Neuromuscular Disorders*, 2012, 22: S221-S225.
28. DASTMALCHI, Maryam, et al. Effect of physical training on the proportion of slow-twitch type I muscle fibers, a novel nonimmune-mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Care & Research*, 2007, 57.7: 1303-1310.
29. DAVIDSON, Megan; DE MORTON, Natalie. A systematic review of the Human Activity Profile. *Clinical Rehabilitation*, 2007, 21.2: 151-162.
30. DE OLIVEIRA, Diego Sales, et al. Physical exercise among patients with systemic autoimmune myopathies. *Advances in Rheumatology*, 2018, 58.1: 5.
31. DENTON, Christopher P.; KHANNA, Dinesh. Systemic sclerosis. *The Lancet*, 2017, 390.10103: 1685-1699.

32. DITTNER, Antonia J.; WESSELY, Simon C.; BROWN, Richard G. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *Journal of psychosomatic research*, 2004, 56.2: 157-170.
33. EKHOLM, Louise, et al. Autoantibody specificities and type I interferon pathway activation in idiopathic inflammatory myopathies. *Scandinavian journal of immunology*, 2016, 84.2: 100-109.
34. ESCALANTE, Agustin; MILLER, L.; BEARDMORE, T. D. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*, 1993, 20.8: 1340-1344.
35. FELSON, D. T., et al. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*, 1993, 36.6: 729-740.
36. GABRIELLI, Armando; AVVEDIMENTO, Enrico V.; KRIEG, Thomas. Scleroderma. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360.19: 1989-2003.
37. GREGORY, William J.; WILKINSON, Jack; HERRICK, Ariane L. A randomised controlled trial of wax baths as an additive therapy to hand exercises in patients with systemic sclerosis. *Physiotherapy*, 2019, 105.3: 370-377.
38. GUALANO, Bruno, et al. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42.2: 250-254.
39. GYGER, Genevieve; BARON, Murray. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Current rheumatology reports*, 2012, 14.1: 22-29.
40. HARRIS-LOVE, Michael O. Safety and efficacy of submaximal eccentric strength training for a subject with polymyositis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2005, 53.3: 471-474.
41. HASSOUN, Paul M. Lung involvement in systemic sclerosis. *La Presse Médicale*, 2011, 40.1: e25-e39.
42. HEIKKILLÄ, Sirpa, et al. Rehabilitation in myositis: preliminary study. *Physiotherapy*, 2001, 87.6: 301-309.
43. HEJAZI, Seyed Majid Akhavan; ENKASAN, Julia Patrick; QOMI, Mansooreh Sadat Mojani. Intensive exercise and a patient in acute phase of polymyositis. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 2012, 25.4: 231-234.
44. HICKS, J. E., et al. Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatinine phosphokinase increases in a patient with polymyositis. *The Journal of rheumatology*, 1993, 20.8: 1399-1401.
45. HINCHCLIFF, Monique; VARGA, John. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician*, 2008, 78.8: 961-8.
46. CHALOUPKA, V., et al. Rehabilitace u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním. Doporučené postupy v kardiologii. *Cor Vasa*, 2006, 48: 7-8.

47. CHIFFLOT, Hélène, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2008. p. 223-235.
48. CHUNG, Yuen-li, et al. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care & Research*, 2007, 57.4: 694-702.
49. IMBODEN, John B.; HELLMANN, David B.; STONE, John H. *Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology*. McGraw Hill Professional, 2013. ISBN 978-0-07-174280-1.
50. JOHNSON, Liam G., et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 2009, 10.4: 178-184.
51. JOHNSON, Liam G., et al. The effectiveness of an individualized, home-based functional exercise program for patients with sporadic inclusion body myositis. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 2007, 8.4: 187-194.
52. JØRGENSEN, Anders Nørkær, et al. Effects of blood-flow-restricted resistance training on muscle function in a 74-year-old male with sporadic inclusion body myositis: a case report. *Clinical physiology and functional imaging*, 2016, 36.6: 504-509.
53. KARPER, William B.; HOPEWELL, Regina; HODGE, Michele. Exercise program effects on one women with dermatomyositis. *Rehabilitation Nursing*, 2001, 26.4: 129.
54. KHANNA, D., et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*, 2013, 65.11: 2737-2747.
55. KLEIN, Martin, et al. Arthritis in idiopathic inflammatory myopathy: clinical features and autoantibody associations. *The Journal of rheumatology*, 2014, 41.6: 1133-1139.
56. KRIEG, T.; TAKEHARA, K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2006, 48.suppl\_3: iii14-iii18.
57. LEROY, E. CARWILE; MEDSGER JR, THOMAS A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*, 2001, 28.7: 1573-1576.
58. LUNDBERG, Ingrid E., et al. 2017 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, 69.12: 2271-2282.
59. MADDALI-BONGI, S., et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatology international*, 2011, 31.7: 895-901.

60. MAMMEN, Andrew L. Statin-associated autoimmune myopathy. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374.7: 664-669.
61. MANCUSO, Theresa; POOLE, Janet L. The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. *Journal of Hand Therapy*, 2009, 22.1: 71-78.
62. MANETTI, Mirko; MATUCCI-CERINIC, Marco. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology*, 2015, 54.10: 1757-1758.
63. MATTAR, Melina Andrade, et al. Exercise as an adjuvant treatment in persistent active polymyositis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2014a, 20.1: 11-15.
64. MATTAR, Melina Andrade, et al. Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis research & therapy*, 2014b, 16.5: 473.
65. MATUCCI-CERINIC, Marco; KAHALEH, Bashar; WIGLEY, Fredrick M. Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65.8: 1953-1962.
66. MEDSGER, T. A., et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2003, 21.3; SUPP/29: S42-S46.
67. MILLER, F. W., et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology*, 2001, 40.11: 1262-1273.
68. MILLER, Frederick W., et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65.12: 3239-3247.
69. MOUTHON, Luc, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66.12: 1651-1655.
70. MOUTSOPOULOS, Haralampos M.; ZAMPELI, Evangelia; VLACHOYIANNPOULOS, Panayiotis G. Systemic Sclerosis. In: *Rheumatology in Questions*. Springer, Cham, 2018. p. 89-96.
71. MUGII, Naoki, et al. Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching. *Modern rheumatology*, 2019, 29.3: 484-490.
72. MUGII, Naoki, et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, 2006, 33.8: 1586-1592.
73. MUNTERS, Li Alemo, et al. Endurance exercise improves molecular pathways of aerobic metabolism in patients with myositis. *Arthritis & rheumatology*, 2016, 68.7: 1738-1750.
74. MUNTERS, Li Alemo, et al. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis research & therapy*, 2013, 15.4: R83.

75. NADER, Gustavo A., et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Molecular medicine*, 2010, 16.11-12: 455-464.
76. NOVOTNÝ, Jan, et al. Biologické ukazatele odezvy a adaptace na zátěž, únavy a regenerace sil. M. Bernaciková, J. Cacek, L. Dovrtělová, I. Hrnčíříková, K. Kapounková, J. Kopřivová, et al., *Regenerace a výživa ve sportu*, 2013, 35-75.
77. ODDIS, Chester V.; AGGARWAL, Rohit. Treatment in myositis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2018, 14.5: 279.
78. PARKS, John L., et al. Systemic sclerosis and the heart. *Rheumatic Disease Clinics*, 2014, 40.1: 87-102.
79. PAVELKA, K., J. VENCOVSKÝ, and P. HORÁK, *Revmatologie*. Praha: Maxdorf, 2012. ISBN 978-80-7345-295-7.
80. PAVELKA, Karel, et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Maxdorf, 2017. ISBN 978-80-7345-537-8.
81. PAVELKA, Karel. *Revmatologie*. Praha: Maxdorf, c2012. Jessenius. ISBN 978-80-7345-295-7.
82. PILS, K.; GRANINGER, W.; SADIL, F. Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil*, 1991, 1.1: 19-21.
83. PIZZO, G.; SCARDINA, G. A.; MESSINA, P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clinical oral investigations*, 2003, 7.3: 175-178.
84. POOLE, Janet, et al. Oral hygiene in scleroderma: the effectiveness of a multi-disciplinary intervention program. *Disability and rehabilitation*, 2010, 32.5: 379-384.
85. POPE, J. E., et al. Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma. *The Journal of rheumatology*, 1995, 22.7: 1271-1276.
86. RANNOU, François, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: Construct validities of the Cochin hand function scale, health assessment questionnaire (HAQ), systemic sclerosis HAQ, and medical outcomes study 36-item short form health survey. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007, 57.1: 94-102.
87. RANNOU, François, et al. Personalized physical therapy versus usual care for patients with systemic sclerosis: a randomized controlled trial. *Arthritis care & research*, 2017, 69.7: 1050-1059.
88. RANQUE, Brigitte; MOUTHON, Luc. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 2010, 9.5: A311-A318.
89. RIDER, Lisa G., et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2004, 50.7: 2281-2290.
90. RIDER, Lisa G., et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire

- (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), Physician Global Damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative ... *Arthritis care & research*, 2011, 63.S11: S118-S157.
91. SABIR, Omer, et al. Scleroderma renal crises: case report and review of literature. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63: 916-8.
  92. SANDQVIST, Gunnel; ÅKESSON, Anita; EKLUND, Mona. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 2004, 26.16: 981-987.
  93. SANDQVIST, Gunnel; EKLUND, Mona. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care & Research*, 2000, 13.6: 382-387.
  94. SANTOS, A. R., et al. Blood flow restricted resistance training attenuates myostatin gene expression in a patient with inclusion body myositis. *Biology of sport*, 2014, 31.2: 121.
  95. SCHOUFFOER, A. A., et al. Randomized comparison of a multidisciplinary team care program with usual care in patients with systemic sclerosis. *Arthritis care & research*, 2011, 63.6: 909-917.
  96. SPECTOR, Sidney A., et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 1997, 20.10: 1242-1248.
  97. STEEN, Virginia, et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*, 2008, 134.1: 146-151.
  98. ŠPIRITOVÍČ, M., et al. Nefarmakologická terapie u idiopatických zánětlivých myopatií-cvičení a jeho účinky na pacienty s IZM, od roku 1993 až po dnes. *Czech Rheumatology/ Ceska Revmatologie*, 2019, 26.4.
  99. ŠPIRITOVÍČ, M., et al. Nefarmakologická terapie u systémové sklerodermie. *Czech Rheumatology/ Ceska Revmatologie*, 2018, 26.1.
  100. TANSLEY, Sarah; GUNAWARDENA, Harsha. The evolving spectrum of polymyositis and dermatomyositis—moving towards clinicoserological syndromes: a critical review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2014, 47.3: 264-273.
  101. TOMČÍK Michal. Systemic sclerosis. *Kardiolog Rev Int Med*, 2014a, 16.5: 414-419.
  102. TOMČÍK, Michal. *Význam nových prozánětlivých a/nebo profibrotických molekul v patogenezi systémové sklerodermie*. Praha, 2014b. Disertační práce. 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy. doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc.
  103. TOROK, Kathryn S., et al. Reliability and validity of the delta finger-to-palm (FTP), a new measure of finger range of motion in systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2010, 28.2 Suppl 58: S28.
  104. VALENTINI, Gabriele, et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Annals of the rheumatic diseases*, 2003, 62.9: 901-903.

- 105.VAN DEN HOOGEN, Frank, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65.11: 2737-2747.
- 106.VANNAJAK, Kunavut, et al. The short-term effect of gloving in combination with Traditional Thai Massage, heat, and stretching exercise to improve hand mobility in scleroderma patients. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 2014, 5.1: 50.
- 107.VARGA, John, et al. (ed.). *Scleroderma: From pathogenesis to comprehensive management*. Springer, 2017. ISBN 978-3-319-31405-1.
- 108.VARGA, John; ABRAHAM, David. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *The Journal of clinical investigation*, 2007, 117.3: 557-567.
- 109.VARJÚ, Cecília, et al. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis. *Clinical rehabilitation*, 2003, 17.1: 83-87.
- 110.VÉLE, František. Vyšetření hybných funkcí z pohledu neurofyzologie: příručka pro terapeutu pracující v neurorehabilitaci. Triton, 2012. ISBN 978-80-7387-608-1.
- 111.VENCOVSKÝ, J. Idiopathic inflammatory myopathies. *Vnitřní lékařství*, 2018, 64.2: 155-163.
- 112.VENCOVSKÝ, J., et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*, 1988, 15.6: 1016-1018.
- 113.WALKER, U. A., et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66.6: 754-763.
- 114.WANG, Yuan-Pang; GORENSTEIN, Clarice. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics*, 2013, 68.9: 1274-1287.
- 115.WIESINGER, G. F., et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *British journal of rheumatology*, 1998a, 37.2: 196-200.
- 116.WIESINGER, G. F., et al. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *British journal of rheumatology*, 1998b, 37.12: 1338-1342.
- 117.WIESINGER, Guenther F., et al. Aerobic capacity in adult dermatomyositis/ polymyositis patients and healthy controls. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2000, 81.1: 1-5.
- 118.YUEN, Hon K., et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 2012, 34.1: 84-89.
- 119.ZONG, Mei; LUNDBERG, Ingrid E. Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nature Reviews Rheumatology*, 2011, 7.5: 297.

## SEZNAM PUBLIKACÍ DISERTANTA

První autor – přehledové články v českém recenzovaném časopise bez IF

1. **Špiritovič M**, Alexanderson H, Štorkánová H, Oreská S, Heřmánková B, Romanowski MW, Pavlů D, Olejárová M, Tomčík M. Nefarmakologická terapie u idiopatické zánětlivé myopatie – cvičení a jeho účinky na pacienty s IZM, od roku 1993 až po dnes. *Ceska revmatol.* 2018; 26(4):181-189. (český recenzovaný časopis, bez IF)
2. **Špiritovič M**, Štorkánová H, Oreská S, Šmucrová H, Heřmánková B, Romanowski MW, Pavlů D, Tomčík M. Nefarmakologická terapie u systémové sklerodermie. *Ceska revmatol.* 2018; 26(1):32-42. (český recenzovaný časopis, bez IF)

První autor – kapitoly v anglické odborné monografii

1. **SPIRITOVIC, Maja**. Biopsychosocial aspects in management of scleroderma patients. In: TOMCIK, Michal. *New insights into systemic sclerosis*. London: InTech, 2019, p.135-148. ISBN 978-953-51-7734-0.
2. **SPIRITOVIC, Maja**, Michal TOMCIK. Non-pharmacological treatment in systemic sclerosis. In: RADIC, Mislav. *Systemic sclerosis*. Split: InTech, 2017, p. 85-111. ISBN 978-953-51-5045-9.

Spoluautorství – původní výzkumné články v zahraničním časopise s IF

1. Vernerová L, Horváthová V, Kropáčková T, Vokurková M, Klein M, Tomčík M, Oreská S, **Špiritovič M**, Heřmánková B, Štorkánová H, Kubínová K, Kryštůfková O, Mann H, Ukropec J, Ukropcová B, Vencovský J. Alterations in activin A-myostatin-follistatin system associate with disease activity in inflammatory myopathies. *Rheumatology* [přijato k publikaci v prosinci 2019] (původní vědecký článek, extended report, zahraniční recenzovaný časopis s **IF: 5,149**)
2. Husakova M, Siebuhr AS, Pavelka K, **Spiritovic M**, Bay-Jensen AC, Levitova A. Changes of patient-reported outcomes and protein fingerprint biomarkers after exercise therapy for axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):173-179. (původní vědecký článek, extended report, zahraniční recenzovaný časopis s **IF: 2,293**)
3. Romanowski MW, **Špiritovič M**, Rutkowski R, Dudek A, Samborski W, Straburzyńska-Lupa A. Comparison of Deep Tissue Massage and Therapeutic Massage for Lower Back Pain, Disease Activity, and Functional Capacity of Ankylosing Spondylitis Patients: A Randomized Clinical Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:9894128.(původní vědecký článek, extended report, zahraniční recenzovaný open-access časopis s **IF: 2,064**)



4. Levitova A, Hulejova H, **Spiritovic M**, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):275. (původní vědecký článek, extended report, zahraniční recenzovaný časopis s **IF: 4,121**)
5. Tomcik M, Zerr P, Palumbo-Zerr K, Storkanova H, Hulejova H, **Spiritovic M**, Kodet O, Stork J, Becvar R, Vencovsky J, Pavelka K, Filkova M, Distler JH, Senolt L. Interleukin-35 is upregulated in systemic sclerosis and its serum levels are associated with early disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2273-82. (původní vědecký článek, extended report, zahraniční recenzovaný časopis s **IF: 4,524**)

Spoluautorství – kazuistika v zahraničním časopise s IF

1. Romanowski, M. W.; Spiritovic, M. Deep tissue massage and its effect on low back pain and functional capacity of pregnant Women-a case study. *Journal of Novel Physiotherapies*, 2016, 6.03. (kazuistika, zahraniční recenzovaný open-access časopis, **IF 1,8**)

Spoluautorství – kazuistika v zahraničním recenzovaném časopise bez IF

1. Romanowski, M. W., **Špiritović, M.**, Zdanowska, A., Kwaśniewska, A. Evaluation of the manual therapy effect on hand functional efficiency in the patients with systemic sclerosis – case description. *Fizjoterapia Polska* 2016;16(4):14-23. (kazuistika, zahraniční recenzovaný časopis **bez IF**)

Spoluautorství – přehledové články v českých recenzovaných časopisech bez IF

1. Heřmánková B, **Špiritović M**, Tomčík M. Sexuální dysfunkce u systémové Sklerodermie. *Ceska revmatol*. 2019; 27(2):65-77. (přehledový článek, český recenzovaný časopis **bez IF**)
2. Oreská S, Štorkánová H, **Špiritović M**, Heřmánková B, Tomčík M. Gastrointestinální postižení u systémové sklerodermie – jeho následky a strategie terapie. *Ceska revmatol*. 2019; 27(1):16-28. (přehledový článek, český recenzovaný časopis **bez IF**)
3. Oreská S, Štorkánová H, **Špiritović M**, Tomčík M. Ateroskleróza a kardiovaskulární riziko u pacientů se systémovou sklerodermií. *Ceska Revmatol* 2017;25(4):172-183. (přehledový článek, český recenzovaný časopis **bez IF**, indexovaný v Scopus)

- Oreská S, Štorkánová H, **Špiritovič M**, Tomčík M. Atherosclerosis and its complications in rheumatology. *Postgraduální medicína*. 2017;19(1):101-110. (přehledový článek, český recenzovaný časopis **bez IF**)

Spoluautorství – přehledové články v českých nerecenzovaných časopisech bez IF

- Heřmánková B, **Špiritovič M**, Štorkánová H, Oreská S, Tomčík M. Sexuální dysfunkce u pacientů s chronickým revmatickým onemocněním – problém, o kterém se příliš nemluví. *Acta medicae*. 2019(8):30-32. (přehledový článek, český nerecenzovaný časopis **bez IF**).

První autorství v praktických příručkách pro pacienty a praktické lékaře

- Špiritovič M**, Tomčík M. Průvodce systémovou sklerodermií - pro pacienty (přípraveno a vydáno ve spolupráci s patientskou organizací Skleroderma v r. 2019)
- Špiritovič M**, Tomčík M. Průvodce systémovou sklerodermií - pro praktické lékaře (přípraveno a vydáno ve spolupráci s patientskou organizací Skleroderma v r. 2019)

Původní vědecké publikace (první autor anebo spoluautor) finalizované/submitované do zahraničních recenzovaných časopisů s IF v době finalizace disertační práce, které buď vycházejí ze dvou hlavních projektů, které jsou předmětem této disertační práce, nebo využívají a analyzují biomateriál získaný v rámci těchto dvou projektů

- Spiritovic M**, Smucrova H, Oreska S, Storkanova H, Hermankova B, Cesak P, Rathouska A, Komarc M, Ruzickova O, Bunc V, Pavelka K, Senolt L, Vencovsky J, Becvar R, Tomcik M. Efficacy of a tailored hand/face rehabilitation program for scleroderma patients: a one-year prospective controlled study with follow-up.
- Spiritovic M**, Oreska S, Storkanova H, Hermankova B, Cesak P, Rathouska A, Kubinova K, Klein M, Vernerova L, Komarc M, Ruzickova O, Bunc V, Pavelka K, Senolt L, Mann H, Vencovsky J, Tomcik M. Efficacy of a specialized and intensive ADL training in patients patients with idiopathic inflammatory myopathies: a one-year prospective controlled study with follow-up.
- Oreska S, **Spiritovic M**, Cesak P, Cesak M, Storkanova H, Smucrova H, Hermankova B, Ruzickova O, Komarc M, Pavelka K, Senolt L, Vencovsky J, Becvar R, Tomcik M. Body composition in scleroderma patients and the association with the disease activity, systemic inflammatory cytokines/chemokines, lipid profile and nutrition status.

4. Oreska S, **Spiritovic M**, Cesak P, Marecek O, Storkanova H, Hermankova B, Kubinova K, Klein M, Vernerova L, Ruzickova O, Komarc M, Pavelka K, Senolt L, Mann H, Vencovsky J, Tomcik M. Body composition in myositis patients is negatively changed compared to healthy controls and the changes are associated with disease activity and duration, skeletal muscle involvement and physical activity and nutritional status.
5. Storkanova H, Oreska S, **Spiritovic M**, Hermankova B, Bubova K, Komarc M, Pavelka K, Vencovsky J, Distler JHW, Senolt L, Becvar R, Tomcik M. Extracellular Hsp90 as a potential biomarker of skin and lung involvement in systemic sclerosis.
6. Storkanova H, Oreska S, **Spiritovic M**, Hermankova B, Krystufkova O, Mann H, Bubova K, Komarc M, Zamecnik J, Pavelka K, Senolt L, Vencovsky J, Tomcik M. Increased Hsp90 in plasma and muscle tissue associates with disease activity and skeletal muscle involvement in idiopathic inflammatory myopathies.
7. Kropáčková T, Vernerová L, Štorkánová H, Horváthová V, Vokurková M, Klein M, Tomčík M, Andrés-Cerezo L, Oreská S, **Špiritovič M**, Heřmánková B, Kubínová K, Kryštůfková O, Mann H, Ukropec J, Ukropcová B, Zámečník J, Vencovský J, Šenolt L. Clusterin Is Upregulated in Muscle Tissue and Serum in Idiopathic Inflammatory Myopathies and Associates with Clinical Disease Activity and Cytokine Profile
8. Nemec M, Vernerová L, Laiferová N, Balážová M, Vokurková M, Klein M, **Špiritovič M**, Tomčík M, Oreska S, Hemrankova B, Storkanova H, Ukropec J, Vencovský J, Ukropcová B. *In vitro* metabolic dysfunction in skeletal muscle cells from patients with idiopathic inflammatory myopathy is modulated by 6-month training intervention.
9. Laiferová N, Nemec M, Vernerová L, Balážová M, Vokurková M, Klein M, **Špiritovič M**, Tomčík M, Oreska S, Hemrankova B, Storkanova H, Ukropec J, Vencovský J, Ukropcová B. Altered muscle-specific microRNAs in primary skeletal muscle cells from patients with idiopathic inflammatory myopathy are linked to in vitro and in vivo metabolic & inflammatory phenotypes.
10. Hermankova B, **Spiritovic M**, Oreska S, Storkanova H, Komarc M, Pavelka K, Vencovsky J, Senolt L, Becvar R, Tomcik M. Sexual health in 92 women and 14 men with systemic sclerosis.
11. Hermankova B, **Spiritovic M**, Smucrova H, Oreska S, Storkanova H, Komarc M, Pavelka K, Senolt L, Kubinova K, Klein M, Mann H, Vencovsky J, Tomcik M. Sexual health impairment in 55 women and 13 men with idiopathic inflammatory myopathies.

## Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování panu prof. MUDr. Karlovi Pavelkovi, DrSc., řediteli Revmatologického ústavu v Praze (RU), prof. MUDr. Jiřímu Vencovskému, DrSc. vedoucímu vědeckovýzkumného centra a oddělení výzkumných a klinických laboratoří v RU, dále, prof. Ing. Václavu Buncovi, CSc. a doc. PaedDr. Dagmar Pavlů, CSc. z Fakulty tělesné výchovy a sportu Univerzity Karlovy (FTVS UK) v Praze a všem mým kolegům za podporu a vytvoření optimálních podmínek k plnění úkolů mého doktorského studia. Zejména pak největší poděkování patří **doc. MUDr. Michalovi Tomčíkovi, Ph.D.**, mému školiteli, za skvělé vedení, četné konzultace, rady, připomínky, pomoc při statistické analýze získaných dat, konstruktivní kritiku a především značnou trpělivost. Byl to proces učení z obou stran a patří mu nesmírně veliké **DÍK**.

Dále můj dík patří MUDr. Sabíně Oreské a Mgr. Hance Štorkánové, které mi po celou dobu studia poskytovaly četné cenné rady a odborné zkušenosti v psaní odborných článků; Bc. Hance Šmucrové, která jako ergoterapeut byla součástí výzkumu a která mě nezapomínala v těžkých a náročných chvílích dostatečně motivovat k dokončení celé práce; Mgr. Petru Česákovi patří dík za pomoc ve statistickém zpracování získaných dat, porozumění bioimpedanci a administrativní pomoc týkající se grantu GAUK. Dále děkuji Mgr. Martinovi Komarcovi, Ph.D. za provedení komplexní statistické analýzy.

Veliké děkuji, patří i pacientům, kteří to se mnou vydrželi a bez kterých by tento projekt nevzniknul. Zvláště pak Michaela Linkové, která mi i nadále pomáhá motivovat pacienty ke cvičení a podporuje jejich pozitivní myšlení. Také, ve společné snaze s Michaelou se nám podařilo založit patientskou skupinu pod názvem Skleroderma (asociace pacientů pro vzácná revmatická onemocnění pod záštitou Revma-ligy CZ), jejíž vedoucí se stala právě Michaela. Skupina ve spolupráci s odborníky přispívá k větší informovanosti pacientů, praktických lékařů i veřejnosti. Dále bych ráda poděkovala pacientkám Markétě, Renatě, Marii a Lence, které mi pomohly se zpracováním fotodokumentace dizertační práce.

A v neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině za podporu i přesto že, jsou daleko, kterou mi věnovali v průběhu celé přípravy této práce. Hlavně své sestře Nori (Špiritović) Habul.

Výzkumné projekty, ze kterých vychází tato disertační práce a pobyt ve Švédsku v Karolinska Institutet na přelomu roku 2017/2018 by se neobešly bez finanční podpory následujících institucí a grantové podpory:

- Revmatologický ústav, Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- Katedra Fyzioterapie, Fakulta tělesné výchovy a sportu, Univerzita Karlova, Praha
- Institucionální podpora MZ ČR pro Revmatologický ústav 023728
- AZV MZ ČR 16-33574A
- GAUK 214615
- SVV pro FTVS UK v letech 2014-2019
- EULAR training bursary
- ERASMUS

## Seznam příloh

- Příloha č. 1. Schválení etické komise (Fakulta tělesné výchovy a sportu, Univerzita Karlova, Praha)
- Příloha č. 2. Schválení etické komise (Revmatologický ústav, Praha)
- Příloha č. 3. Informovaný souhlas pro pacienta (SSc)
- Příloha č. 4. Informovaný souhlas pro pacienta (IZM)
- Příloha č. 5. Pohybová intervence pro pacienty se SSc
- Příloha č. 6. Pohybová intervence pro pacienty s IZM
- Příloha č. 7. Použité testy při měření:
- a. HAMIS (SSc)
  - b.  $\Delta$ FTP a vzdálenost mezi rty/ řezáky (SSc)
  - c. Dynamometrie (SSc)
  - d. MMT-8 (IZM)
  - e. FI-2 (IZM)
- Příloha č. 8. Použité dotazníky:
- a. HAQ (SSc, IZM)
  - b. sHAQ (SSc)
  - c. BDI-II (SSc, IZM)
  - d. FIS (SSc, IZM)
  - e. SF-36 (SSc, IZM)
  - f. CHFS (SSc)
  - g. MHISS (SSc)
- Příloha č. 9. Seznam publikací disertanta – první autor:
- a. Nefarmakologická terapie u idiopatické zánětlivé myopatie – cvičení a jeho účinky na pacienty s IZM, od roku 1993 až po dnes.
  - b. Nefarmakologická terapie u systémové sklerodermie.
  - c. Biopsychosocial aspects in management of scleroderma patients.
  - d. Non-pharmacological treatment in systemic sclerosis.